

Tuomo Mäkinen

KORKEAN ILMANALAN FYSIOLOGIA JA SAIRAUDET

Syventävien opintojen kirjallinen työ

Kevätlukukausi 2021

Tuomo Mäkinen

KORKEAN ILMANALAN FYSIOLOGIA JA SAIRAUDET

Lääketieteellinen tiedekunta, Sydäntutkimuskeskus

Kevätlukukausi 2021

Vastuuhenkilö: dosentti Pia Salo

Turun yliopiston laatu järjestelmän mukaisesti tämän julkaisun alkuperäisyys on tarkastettu Turnitin OriginalityCheck -järjestelmällä.

TURUN YLIOPISTO

Sydäntutkimuskeskus, Lääketieteellinen tiedekunta

Mäkinen, Tuomo: Korkean ilmanalan fysiologia ja sairaudet

Syventävien opintojen kirjallinen työ, 44 sivua

Sisätaudit

Tammikuu 2021

Tiivistelmä

Tämä tutkielma on kirjallisuuskatsaus, jossa on perehdytty korkeusriippuvaisia sairauksia koskevaan lääketieteelliseen tutkimustietoon. Katsauksen tarkoituksena oli koota yhteen tutkimusnäyttöä sekä ennaltaehkäisyn ja hoidon suosituksia vuoristotaudista, aivoödeemasta ja keuhkoödeemasta sekä muista korkeusriippuvaisista sairauksista. Katsauksessa perehdytään erityisesti lyhyen aikavälin akklimatisoitumisprosessiin ja sen aikaansaamiin fysiologisiin muutoksiin. Katsauksen tiedot on suunnattu ensisijaisesti terveydenhuollon ammattilaisten ja matkailijoiden käyttöön korkeusriippuvaisten sairauksien ennaltaehkäisemiseksi ja hoitamiseksi asianmukaisesti.

Aineistona katsauksessa on käytetty alkuperäistutkimuksia ja katsausartikkeleita sekä muuta lääketieteellistä tutkimuskirjallisuutta Pubmed- ja Web of Science -viitetietokannoista. Näkökulma on rajattu tutkimuksiin, jotka on suoritettu korkeassa ilmanalassa tai samankaltaisessa simuloidussa ympäristössä.

Korkean ilmanalan vähähappisuus aiheuttaa ihmisen elimistössä fysiologisia vasteita, joiden tehtävänä on auttaa elimistöä akklimatisoitumaan eli sopeutumaan vallitseviin olosuhteisiin. Akklimatisaation fysiologiset mekanismit ovat moninaisia, ja niistä merkittävimmät ovat hengityksen tehostuminen sekä happo-emästasapainon, veren koostumuksen ja verenkierron muutokset. Puutteellinen akklimatisaatio ja sen merkkien ohittaminen altistavat korkeusriippuvaisille sairauksille. Vuoristotauti on yleinen yli 2500 metrin korkeuteen nousevilla, kun taas aivoödeema ja keuhkoödeema ovat harvinaisempia. Korkeusriippuvalaiset sairaudet voivat hoitamattomina olla vakavia ja johtaa kuolemaan.

Korkeusriippuvaisten sairauksien ennaltaehkäisyssä ja hoidossa keskeisintä on ennakointi ja varhainen reagointi oireisiin. Sairastumista voi ehkäistä tehokkaimmin suunnittelemalla nousun yli 2500 metrin korkeudelle suositusten mukaisesti. Ensisijainen hoito vakavaan sairastumiseen on laskeutuminen alaspäin. Sekä ennaltaehkäisyä että hoitoa voidaan tehostaa lääkityksellä.

Korkeusriippuvaisten sairauksien tutkimuksen suhteellisesta runsaudesta huolimatta niiden syntyyn vaikuttavat tekijät ja niihin käytetyn lääkityksen vaikutusmekanismit ovat osittain epäselviä. Diagnostiikka perustuu potilaan ilmoittamiin oireisiin, jotka ovat epäspesifejä ja muutoinkin tyypillisiä korkeassa ilmanalassa oleskellessa. Sairastumisen ennustamiseen ei tunneta yksiselitteisiä keinoja.

Avainsanat: vuoristotauti, AMS, HACE, HAPE, altitude sickness, high-altitude sickness, altitude illness, mountain sickness, acute mountain sickness, akklimatisaatio

Sisällysluettelo

1 JOHDANTO.....	2
2 FYSIOLOGISET MUUTOKSET KORKEASSA ILMANALASSA	5
2.1 Akklimatisaatio	6
2.1.1 Hengitys	7
2.1.2 Happo-emästasapaino	8
2.1.3 Hematologia	8
2.1.4 Verenkierto	10
2.1.5 Muut muutokset	10
2.2 Adaptaatio	11
3 KORKEUSRIIPPUVAISET SAIRAUDET	13
3.1 Vuoristotauti	13
3.2 Korkean ilmanalan aivoödeema.....	15
3.3 Korkean ilmanalan keuhkoödeema.....	17
3.4 Muut korkeusriippuvaliset sairaudet	19
3.4.1 Korkean ilmanalan päänsärky	19
3.4.2 Korkean ilmanalan retinopatia	20
3.4.3 Krooninen vuoristotauti.....	20
4 KORKEUSRIIPPUVAISTEN SAIRAUKSIEN ENNUSTAMINEN JA ENNALTAEHKÄISY	21
4.1 Pitkäaikaiset sairaudet ja korkea ilmanala	21
4.2 Sairastumisen ennustaminen	21
4.3 Sairastumisen ennaltaehkäisy.....	23
4.3.1 Nousunopeus	23
4.3.2 Lääkitys	24
4.3.3 Preakklimatisaatio	28
5 KORKEUSRIIPPUVAISTEN SAIRAUKSIEN HOITO	30
5.1 Vuoristotaudin ja aivoödeeman hoito.....	31
5.2 Keuhkoödeeman hoito	32
5.3 Hoidon jälkeiset jatkotoimenpiteet	33
6 YHTEENVETO.....	34
LÄHTEET	35

1 JOHDANTO

Vuoriston ja ylänköalueiden vähähappiset olosuhteet aiheuttavat ihmisen fysiologialle erityisiä haasteita. Tyypillisiä tuntemuksia, joita korkeaan ilmanalaan menevä ihminen kokee ovat kohonnut syke, tihtynyt hengitys, lisääntynyt virtsaamistarve, räsytshengenahdistus, heikkounisuus ja väliaikainen huimaus. Nämä eivät ole merkkejä sairaudesta, vaan normaaleja fysiologisia vasteita, jotka on hyvä tunnistaa. (Luks 2015.)



Kuva 1. Korkeusvyöhykkeet ja ilman suhteellinen happiosapaine meren pinnan tasoon verrattuna. Korkeusvyöhykkeet on ilmoitettu Imrayta (2011) mukailleen. Oikealle on laskettu ilman suhteellinen happiosapaine prosentteina meren pinnan tasoon verrattuna eri korkeuspisteissä teoreettisen Standard Atmosphere- mallin mukaan. (Valley S.L. 1965, ks. West 1996.)

Kuvasta 1 nähdään, että ilmakehän paine laskee suhteessa korkeuteen. Alle 10 000 metrin korkeudella tämä muutos on likimain lineaarinen. Ilmanpaine on myös leveysasteriippuvainen: keskeisemmällä leveysasteilla ilmanpaine on laskennallista korkeampi (West 1996). Hapen osuus ilmasta pysyy vakiona tällä korkeusalueella, n. 21 prosentissa, ja tämän vuoksi ilman happiosapaine vähenee samassa suhteessa kuin ympäröivän ilman paine.

Korkea ilmanala vaikuttaa ihmiseen ennen kaikkea hapen puutteen vuoksi. Kudosten kärsimä hapen puute on korkealla väistämätön ilman lisähappea tai paineistettua tilaa (West

2004). Yleensä happiosapaineen lasku laukaisee fysiologiset vasteet, jotka auttavat yksilöä sietämään ja adaptoitumaan vähähappiseen ympäristöön. Toisinaan vaste kuitenkin on poikkeava, ja voi aiheuttaa korkeusriippuvaisen sairauden. (Luks ym. 2017.)

Merkittävimmät korkeusriippuvaiset sairaudet ovat vuoristotauti (AMS), aivoödeema ja keuhkoödeema¹ (Luks ym. 2017). Lisäksi on olemassa joukko muita vähemmän merkittäviä tautitiloja (West 2004). Muita korkeusriippuvaisia sairauksia ja vaivoja voivat olla mm. veritulpat, aivoverenkierron häiriöt, kudosturvotukset, retinopatia, univaikeudet, nielutulehdus ja bronkiitti (Simancas-Racines 2018) sekä korkean ilmanalan päänsärky (Imray 2011).

Ihmiset altistuvat korkealle ilmanalalle vapaa-ajalla, työssä ja asuinympäristössä. Jopa 140 miljoonaa ihmistä asuu pysyvästi yli 2500 metrin korkeudessa. (Moore 2001.) Suurin osa tästä korkealla asuvasta väestöstä elää jatkuvassa kroonisessa hypoksiassa ja usein vakavassa hypoksemiassa (West 2017).

Korkeaan ilmanalaan liittyvät sairaudet ovat myös matkailijoilla hyvin yleisiä ja pahimmillaan tappavia. Ne ovat kuitenkin tehokkaasti ehkäistävissä ja hoidettavissa. Tietoisuus näistä sairauksista on oleellista terveydenhuollon harjoittajille, sillä asiakasta on osattava neuvoa turvallisesta matkailusta korkeassa ilmanalassa. Lääkäri voi kohdata korkeusriippuvaisiin sairauksiin liittyviä kysymyksiä myös korkeaan ilmanalaan suuntautuvalla lomamatkallaan (Karinen ja Jalkanen 2010).

Tämän kirjallisuuskatsauksen tarkoitus on selvittää, mitä korkeusriippuvaisista sairauksista tiedetään. Katsauksessa esitellään korkeaan ilmanalaan sopeutumisen aiheuttamat fysiologiset muutokset erityisesti lyhyellä aikavälillä sekä tyypillisimmät korkeusriippuvaiset sairaudet. Katsaus käsittää myös korkeusriippuvaisten sairauksien ennaltaehkäisemiseen ja hoitoon liittyvät tutkimukset ja suositukset.

Katsaus keskittyy ensisijaisesti akklimatisaatioon eli lyhyen aikavälin fysiologisiin muutoksiin korkeaan ilmanalaan sopeutumiseksi. Näkökulmana on erityisesti terveydenhuoltoa hyödyttävä tieteellinen tutkimustieto, jota voidaan käyttää aikuisille matkailijoille ja kiipeilijöille kohdistetussa neuvonnassa vuoristotaudin ennaltaehkäisemiseksi ja hoitamiseksi

¹ Aivoödeemalla ja keuhkoödeemalla tarkoitetaan tässä katsauksessa spesifisti korkeusriippuvaista aivoödeemaa (high altitude cerebral edema, HACE) ja korkeusriippuvaista keuhkoödeemaa (high altitude pulmonary edema, HAPE). Vuoristotaudilla viitataan akuuttiin vuoristosairauteen (acute mountain sickness, AMS).

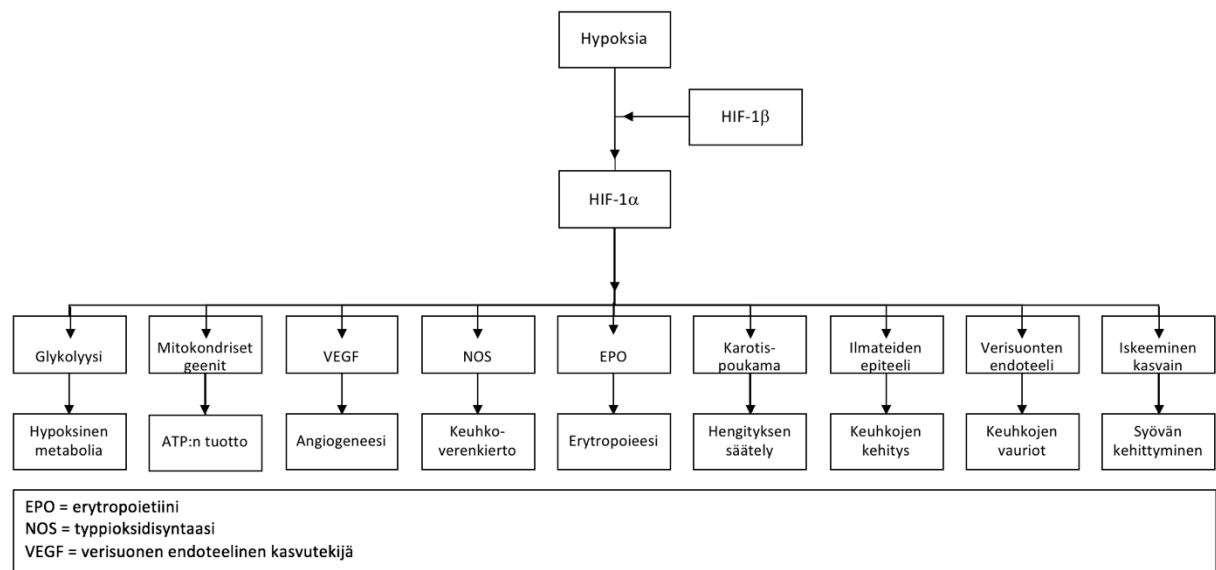
asianmukaisesti. Tässä katsauksessa ei perehdytä lasten korkeusriippuvaisten sairauksien tai hoidon erityispiirteisiin.

Aineistona katsauksessa on käytetty alkuperäistutkimuksia ja katsausartikkeleita sekä muuta lääketieteellistä tutkimuskirjallisuutta, joiden hakemiseen on käytetty Pubmed- ja Web of Science -viitetietokantoja. Työhön liittyvää tutkimuskirjallisuutta on haettu aihekohtaisesti. Hakutuloksista on rajattu katsaukseen mukaan ainoastaan tutkimuskirjallisuus, joka käsittelee spesifisti korkeusriippuvaisina esiintyviä sairauksia, eli katsauksen ulkopuolelle on rajattu samantyyppisten sairauksien tutkimus muutoin kuin korkeassa ilmanalassa tai hypobaarisessa tilassa hypoksiaa simuloimalla.

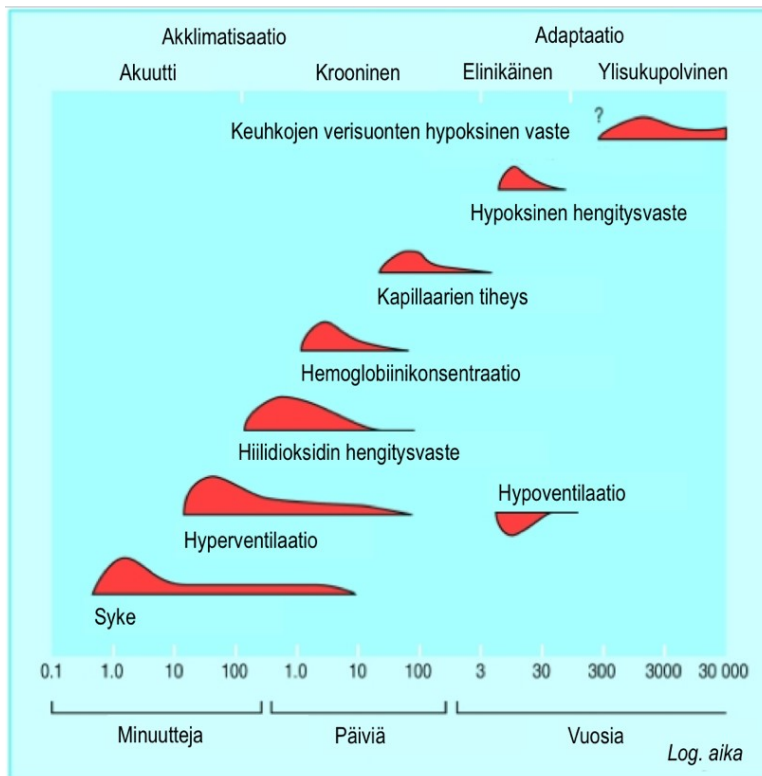
2 FYSIOLOGISET MUUTOKSET KORKEASSA ILMANALASSA

Ihmisen elimistö reagoi korkeaan ilmanalaan pyrkimällä sopeutumaan ympäristön hapen vähyyteen, joka johtaa myös kudosten kärsimään hapen puutteeseen eli hypoksiaan.

Ihmiselimistön vasteessa vuoriston vähähappisiin olosuhteisiin kriittiset tekijät ovat hypoksiasta riippuvaiset transkriptiotekijät (hypoksia-inducible factors, HIF). Näitä transkriptiotekijöitä on useita, ja ne reagoivat kulloinkin vallitsevaan happipitoisuuteen säädellen geenien transkriptiota. Tämä on nähtävissä kuvasta 2.



Kuva 2. Hypoksiasta riippuvaisten transkriptiotekijöiden fysiologinen vaste. Kaavio tiivistää monipuoliset vaikutukset, joita hypoksiasta riippuvaisilla transkriptiotekijöillä (HIF) on eri kudoksissa, kun elimistö sopeutuu hypoksiaan. (West 2017.)



Kuva 3. Ajallinen kaavio fysiologisista sopeutumisvasteista korkeuteen logaritmisella asteikolla. Kunkin vasteen käyrä ilmaisee muutoksen nopeutta. (Peacock 1998.)

Kuvien 2 ja 3 esittämät muutokset fysiologiassa auttavat elimistöä sietämään hypoksiaa olosuhteita ja sopeutumaan niihin. Sopeutumista tapahtuu lyhyellä aikavälillä (akklimatisaatio) tai pidemmällä aikavälillä, ylisukupolisesti (adaptaatio). Tässä katsauksessa elimistön sopeutuminen korkeaan ilmanalaan painottuu pääasiassa akklimatisaatioon.

2.1 Akklimatisaatio

Akklimatisaatio tarkoittaa elimistön sopeutumista korkean ilmanalan alentuneeseen happiosapaineeseen, ja se parantaa merkittävästi ihmisen toleranssia sietää korkeuksia. Täydellinenkin akklimatisaatio ei kuitenkaan poista hypoksiaa (West 2004).

On huomionarvoista, että yksilöiden välisessä akklimatisaation nopeudessa on merkittäviä eroja, ja toiset yksilöt sietävätkin nopeita nousuja korkeaan ilmanalaan sairastumatta. Ilmiö ei ole mekanismeiltaan täysin tunnettu, ja on oletettavasti polygeeninen. (Luks 2015.)

Akklimatisaatio aiheuttaa fysiologisia muutoksia, joista merkittävimmät tapahtuvat hengityksessä, happo-emästasapainossa, veren koostumuksessa, ja verenkierrrossa. Näiden lisäksi myös muita fysiologisia muutoksia tapahtuu. Nämä muutokset esitellään seuraavissa alaluvuissa.

2.1.1 Hengitys

Merenpinnan tasolla hiilidioksidi on merkittävin hengityksen säätelijä. Hapen puute lisää keuhkotuuletusta, mutta vasta noin 3000 metrin korkeudessa. Tämän korkeuden jälkeen vaikutus vahvistuu nopeasti. (Peacock 1998.) Merkittävin muutos akklimatisaatiossa on lisääntynyt hengityssyvyys ja -tiheys. Tämä aiheutuu karotispoukamien hypoksisesta stimuluksesta valtimoveren happiosapaineen laskiessa (West 2004).

Hyperventilaatio vähentää alveolaarista hiilidioksidiosapainetta ja samaan aikaan lisääntynyt kaasujen vaihto nostaa happiosapainetta. Hiilidioksidiosapaineen lasku ja tästä aiheutuva respiratorinen alkaloosi kuitenkin hidastavat hyperventilaatiota ja vähentävät perifeeristen kemoreseptorien herkkyyttä (West 2004).

Sisäänhengitetyn hapen osapaineen laskiessa myös alveolin ja keuhkokapillaarin välinen happiosapaineiden erotus laskee hidastaen hapen diffuusionopeutta verenkiertoon. Lepotilassa punasolujen kulkuaika keuhkokapillaarin läpi riittää saavuttamaan hapen tasapainon alveolin ja verenkierron välillä, mutta rasituksessa punasolujen läpikulkuajan nopeutuessa tasapainoa hapen kulussa ei ehditä saavuttaa, ja valtimoveren happiosapaine laskee merkittävästi. Näin ollen myös maksimaalinen rasituskapasiteetti on huomattavasti alentunut, eikä palaudu normaalitasolle pitkänkään akklimatisaation myötä. (Luks 2015.) Bärtsch ym. (1991) osoitti, että akklimatisaation myötä happisaturaatio nousi neljän päivän seurannassa 4559 metrin korkeudella keskimäärin 70 prosentista 78 prosenttiin.

Lisäksi hypoksia, joka normaalisti toimii vasodilataattorina, toimii keuhkoverisuonissa vasokonstriktorina. Se voi auttaa ventilaatio-perfuusio- suhteen parantamisessa keuhkoissa, mutta altistaa myös keuhkovaltimopaineen nousulle ja mahdolliselle keuhkoödeemalle. (Peacock 1998.)

Vuonna 1981 West ym. tutkivat ihmisen fysiologista sopeutumista äärimmäisissä olosuhteissa Mount Everestin retkikunnassa. Yli 8000 metrin korkeudella tehdyissä alveolikaasujen mittauksissa havaittiin ventilaation viisinkertaistuvan ja uloshengitetyn ilman hiilidioksidiosapaineen laskevan jopa alle 1,0 kPa:iin. Uloshengitysilman happiosapaineen ei havaittu laskevan 4,7 kPa:n tasolta 6500 metrin korkeuden jälkeen, mikä viittaa hyperventilaation olevan riittävä pitämään tämän tason vakaana. Valtimoveren happiosapaine oli samalla noin 3,7 kPa, eli erittäin hypokseminen. Tutkimustulokset osoittavat, että hyperventilaatio vaikuttaa olevan merkittävimpiä keinoja suojautua vaikealta

hypoksialta äärimmäisessä korkeudessa, ja äärimmäinen hyperventilaatio vaikuttaa olevan ominaista onnistuneilla kiipeilijöillä. (West 1984)

West ja Wagner (1980) arvioivatkin, että Mt. Everestin huipun korkeudella maksimaalinen hapenkulutus vaikuttaa olevan lähellä elimistön perushapentarvetta, jolloin kaikki käytössä oleva happi kuluu normaalien elintoimintojen ylläpitoon, eikä huipun saavuttaminen olisi mahdollista ilman lisähapetta, ellei ilmakehän keskeisten leveysasteiden ilmanpaine olisi laskennallista korkeampi.

2.1.2 Happo-emästasapaino

Happo-emästasapainossa tapahtuu siirtyminen respiratoriseen alkaloosiin nopeasti hyperventilaatiossa vähentyneen hiilidioksidin myötä. Sekä veren että selkäydinnesteen pH nousee, ja tämä muutos vähentää hyperventilaatiota perifeeristen kemoreseptorien kautta. (West 2004.)

Korjaantuminen tapahtuu selkäydinnesteessä noin vuorokaudessa ja veressä 2–3 vuorokauden kuluessa munuaisten lisääntyneen bikarbonaattierityksen myötä. Tämän munuaisten kautta tapahtuvan korjauksen nopeus ja täydellisyys on sitä hitaampaa ja epätäydellisempää, mitä korkeammalla ollaan. (West 2014.) Hengitys tehostuu jälleen pH:n korjaantumisen myötä (Luks 2015).

West (1984) havaitsi ensimmäisissä mittauksissa yli 8000 metrin korkeudella kiipeilijöillä erittäin merkittävän respiratorisen alkaloosin: pH oli noin 7,7–7,8. Emäsylimäärä ei kuitenkaan lisääntynyt 6300 metrin korkeuden jälkeen (West 1984).

2.1.3 Hematologia

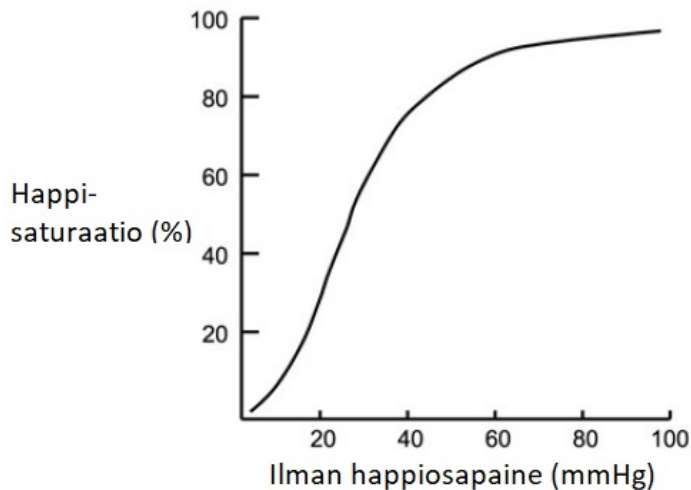
Hematologiset muutokset ovat merkittävimpiä muutoksia akklimatisaatiossa. Punasolujen lisääntynyt konsentraatio nostaa veren happikapasitettia. Tämä muutos alkaa 24–48 tunnin kuluessa altistumisesta hypoksialle, ja kehittyminen kestää päivistä viikkoihin (Luks 2015), minkä vuoksi sen merkitys lyhyillä altistuksilla ei ole merkittävä. On huomattavaa, että erytrosyyttikonsentraatio saattaa nousta nopeammin, mutta tämä johtuu pikemminkin vähentyneestä plasman volyymista. Syitä tähän ovat mm. lisääntynyt diureesi, vähentynyt juominen ja nesteen lisääntynyt haihtuminen kylmään ilmaan kasvaneen ventilaation vuoksi. (West 2004).

Myöhempi punasolumassan lisääntyminen johtuu hypoksian aiheuttamasta lisääntyneestä EPO-hormonin erittymisestä (Luks 2015, Peacock 1998). West (1984) havaitsi retkikunnan kiipeilijöiden tutkimuksessa, että 6300 metrin korkeudella akklimatisoitumisen jälkeen mitattu keskimääräinen hemoglobiini oli 188 g/l.

Veren lisääntynyt viskositeetti yhdessä lisääntyneen koagulaatiotaipumuksen vuoksi lisää riskiä verisuonitukoksille (Peacock 1998) sekä keuhkovaltimopaineen nousulle (Dekker ym. 2019). Aivohalvauksen riski on merkittävästi kohonnut pitkään yli 3000 metrin korkeudella oleilevilla (Dekker ym. 2019).

Merkittävin muutos hemoglobiinin kyvyssä sitoa happea aiheutuu punasolujen 2,3-bisfosfoglyseraatin lisääntymisen myötä akklimatisaatiovaiheessa (Lenfant ym. 1971). Se johtaa hapen dissosiaatiokäyrän siirtymiseen oikealle (kuva 4), mikä vaikeuttaa hapen sitoutumista hemoglobiiniin, mutta helpottaa sen vapautumista hapen puutteesta kärsivissä kudoksissa. (Lenfant ym. 1971.)

Tutkimuksessaan äärimmäisissä korkeuksissa West (1984) havaitsi veren 2,3-bisfosfoglyseraatin konsentraation lisääntymisen punasoluissa siirtävän hapen dissosiaatiokäyrää oikealle odotetusti. Kuitenkin korkeammalla tapahtunut kompensoimattoman respiratorisen alkaloosin aiheuttama muutos oli vielä suurempi, dissosiaatiokäyrä siirtyikin vasemmalle merenpinnan tasoon verrattuna. Korkeuden lisääntyminen korosti entisestään tätä muutosta. Teoriassa arvioituna hapen dissosiaatiokäyrän siirtyminen vasemmalle saattaa olla äärimmäisessä korkeudessa edullista, sillä se lisää hapen sitoutumista hemoglobiiniin ja saattaa tehostaa hapenottoa keuhkokapillaareissa. (West 1984.)



Kuva 4. Hapen dissosiaatiokäyrä. Hengitetyn ilman happiosapaineen vaikutus veren happisaturaatioon.

Hapen dissosiaatiokäyrä (kuva 4) osoittaa, miten happisaturaatio pysyy pitkään lähes vakiona ilman happiosapaineen laskiessa, ja miten ilman happiosapaineen saavuttaessa yli 3000 metrin korkeutta vastaavan tason happiosapaineen pienikin muutos vaikuttaa useimmilla henkilöillä merkittävästi valtimoveren happisaturaatioon (Luks ja Swenson 2011).

2.1.4 Verenkierto

Sydämen työmäärä (output) kasvaa akuutin hypoksian myötä ylläpitämään kudosten riittävää hapen vientiä. Tämä tapahtuu lähinnä sympaattisen hermoston välittämällä sykkeen nousulla, ei iskutilavuuden kasvulla, mikä ennemminkin pienenee plasmamäärän vähentyessä korkeassa ilmanalassa. Myös verenpaineen on todettu nousevan vaihteleva määrä sympaattisen hermoston aktiivisuuden vuoksi. (Luks 2015.)

Matalahappinen ympäristö ja hypoksia lisää jo minuuteissa keuhkojen vasokonstriktiota lisäten keuhkovaltimopainetta ja sydämen työmäärää. Pulmonaarisessa vasokonstriktiossa on ihmisten välisessä variaatio on merkittävää, ja saattaa olla yksi tekijä keuhkoödeeman kehittämisessä. (Luks 2015.)

2.1.5 Muut muutokset

Akuutti hypoksia aiheuttaa diureesin ja natriureesin. Nämä reaktiot eivät ole yhteydessä reniiniin, angiotensiiniin, aldosteroniin tai natriureemiseen peptidiin. Lisäksi haihtuminen kiihtyy hyperventilaation ja alentuneen ilmankosteuden vuoksi. Nämä tekijät lisäävät nestehukan riskiä yhdessä mahdollisesti alentuneen nesteensaannin kanssa. (Luks 2015.)

Unen laatu heikkenee korkeassa ilmanalassa. Unen rakenne muuttuu ja heräämiset ovat tavallisia. Merkittävin ero kuitenkin ovat lisääntyneet apneajaksot unen aikana, mikä selittyy sentraalisella mekanismilla, joka toimii vasteena hypoksialle. (Luks 2015). West (1984) havaitsi, että kaikilla matalalla asuvilla tutkimushenkilöillä ilmeni tutkimusretken aikana periodista hengitystä (Cheyne-Stokes-tyyppistä) unen aikana. Wilson ym. (2009) mukaan nopeasti yli 3500 metrin korkeudelle nousevista 60% raportoikin univaikeuksista. Aiemmin univaikeuksia pidettiin Lake Louise- kyselyssä yhtenä diagnostisena piirteenä vuoristotaudille, mutta tästä luovuttiin vuonna 2018 konsensuspäätöksessä, sillä univaikeudet nähtiin ennemmin hypoksian fysiologisena seurauksena kuin vuoristotaudin oireena (Roach ym. 2018).

Aerobinen kunto heikkenee hapen puutteesta kärsiessä. Syke, sydämen työmäärä ja hengitys ovat kaikki kohonneet korkeassa ilmanalassa. Maksimaalinen hapenottokyky eli maksimaalinen aerobinen teho on aina alentunut verrattuna meren pinnan tasolle, eikä korjaudu pitkälläkään oleskelulla korkeassa ilmanalassa. Lisäksi rasituksen lisätessä sydämen työmäärää nähdään nopeasti myös happisaturaation lasku aiemmin luvun 2.1.3 kuvassa 4 esitetyllä mekanismilla. (Luks 2015). Maksimaalinen hapenottokyky yli 8000 metrin korkeudessa oli noin 1 l/min, mikä vastaa noin 23 prosenttia merenpinnan tason arvosta (West 1984).

Aivot ovat elimistön happiriippuvaisin elin, ja altistuminen hypoksialle voi aiheuttaa myös monia neurologisia muutoksia. Työmuisti alkaa heikentyä 4500 metrin jälkeen, ja oppimiskyky jo tätä aikaisemmin. Myös motoriset taidot kärsivät. On saatu viitteitä MRI:ssä näkyvistä muutoksista aivojen valkoisessa aineessa ja aivokuorella yli 7000 metrin korkeudelle kiipeämisen jälkeen (Wilson ym. 2009). Enemmistöllä yli 8000 metrin korkeudelle nousseista kiipeilijöistä havaittiin laskeutumisen jälkeen neurologisia muutoksia motoriikassa ja kognitiossa. Muutoksista toipuminen kesti osalla yli vuoden. (West 1984).

2.2 Adaptaatio

Adaptaatiolla tarkoitetaan pitkällä aikavälillä tapahtuvaa, ylisukupolvista korkeaan ilmanalaan sopeutumista. Korkeaan ilmanalaan tottuneilla väestöillä on todettu useita fysiologisia muutoksia verrattuna akklimatisoituneihin, matalalla asuviin kiipeilijöihin. Näitä ovat mm. vähentynyt intrauteriininen kasvun hidastuminen, parantunut neonataali

happeutumisen, valmiimpi neonataali kardiopulmanalinen transito, suurempi keuhkotilavuus, vähentynyt valtimoveren ja alveolin diffuusion happigradietti ja parempi maksimaalinen kuormituskapasiteetti. Lisäksi mekanismeissa on vaihtelua eri maanosien populaatioiden välillä. (Moore ym. 1998, Simonson ym 2010.) Eri väestöt ovat asettuneet elämään hypoksisissa olosuhteissa eri vaiheissa ja sopeutuneet sietämään hypoksiaa eri mekanismeilla (Moore ym. 2001). Myös kroonisen vuoristotaudin esiintyvyys vaihtelee eri väestöjen välillä (Villafuerte ym. 2016).

Nykyisen ymmärryksen mukaan tiibetiläiset ovat eläneet korkealla pidempään kuin muut tutkitut ryhmät. Krooninen vuoristotauti ja intrauteriinisen kasvun hidastuminen vaikuttavatkin olevan harvinaisempia kuin muilla tutkituilla korkealla elävillä ryhmillä. (Moore ym. 2001). Sen lisäksi tiibetiläisnaisten hedelmällisyys on korkeampi ja lapsikuolleisuus pienempi kuin akklimatisoituneilla, matalammalta peräisin olevilla naisilla (Huerta-Sanchez ym. 2014). Onkin esitetty, että Tiibetin väestöllä yleinen, hypoksiseen ympäristöön sopeuttava EPAS1-geenimuutos on todennäköisesti peräisin sukupuuttoon hävinneeltä denisovanihmiseltä (Huerta-Sanchez ym. 2014)

Tiibetiläinen väestö on esimerkki äärimmäiseen ympäristöön sopeutuneesta populaatiosta. Merkittävästä valtimoveren hypoksiasta huolimatta he ylläpitävät normaalia aerobista metaboliaa. (Simonson ym. 2010) Lisäksi tiibetiläisillä on korkealla matalampi keuhkovaltimopaine (Groves ym. 1993) ja matalampi hematokriitti kuin han-kiinalaisilla (Beall 2000).

Lisäksi sherpoilla eli tiibetiläisellä alkuperäisväestöllä, kuten myös Andien alkuperäisasukkailla, on alentunut hypoksinen hengitysvaste ja siitä seuraava hieman korkeampi valtimoveren hiilidioksidiosapaine rasituksessa ja levossa, hieman matalampi valtimoveren happiosapaine ja matalampi hengitysvaste rasitukseen. Sherpoilla ei myöskään pienen otannan raportoinnissa esiintynyt matalalla asuvien tapaan unenaikaista periodista hengitysvaihtelua (West 1984). Tosin myöhemmin käsitys Andien ja Tiibetin korkealla elävien alkuperäisväestöjen alentuneesta hypoksisesta hengitysvasteesta on haastettu (Moore ym. 2000).

Fysiologisesta adaptaatiosta huolimatta korkeassa ilmalassa elävien henkilöiden maksimaalinen hapenottokyky paranee alemmalla korkeudella (West 2017). Lisäksi

hypoksialle altistuvan väestön kognitiivisten kykyjen on osoitettu kärsivän merkittävästi alemmalla eläviin verrokkeihin nähden (Yan 2014).

Maaailman korkein pysyvä kaupunki sijaitsee noin 5200 metrin korkeudella. Tätäkin korkeammalla ihmiset ovat pystyneet asumaan pysyvästi pitkiä aikoja. West (2002) arveleekin, että korkeus ei niinkään rajoita fysiologista sopeutumista, vaan vaikeuttaa asukkaiden taloudellista toimeentuloa. (West 2002.)

3 KORKEUSRIIPPUVAISET SAIRAUDET

3.1 Vuoristotauti

Vuoristotauti (acute mountain sickness, AMS) koostuu epäspesifeistä oireista, jotka alkavat akklimatisoitumattomilla yksilöillä yli 2500 metrin korkeudella tyypillisesti 4–12 tunnin viiveellä. Johtavin oire on päänsärky, joka myös vaaditaan diagnoosiin. (Luks ym. 2017). Muita oireita ovat ruokahalun puute, heikotus ja väsymys sekä huimaus. Diagnoosiin vaaditaan vähintään kolme pistettä Lake Louise -kyselyssä (Roach ym. 2018, ks. taulukko 1), jota voi käyttää vuoristotaudin vaikeuden arviointiin (Imray 2011).

Taulukko 1

Vuoristotaudin Lake Louise -pisteytys 2018		
3-5 pistettä lievä vuoristotauti, 6-9 kohtalainen vuoristotauti, 10 tai yli vakava vuoristotauti. Päänsärystä edellytetään vähintään yhtä pistettä.		
Oire	Voimakkuus	Pisteet
Päänsärky	Ei lainkaan	0
	Lievä	1
	Kohtalainen	2
	Voimakas, toimintakykyä alentava	3
Ruansulatuskanava	Hyvä ruokahalu	0
	Huono ruokahalu tai pahoinvointi	1
	Kohtalainen pahoinvointi tai oksentelu	2
	Voimakas pahoinvointi ja oksentelu, toimintakykyä alentava	3
Väsymys ja/tai heikotus	Ei lainkaan	0
	Lievä	1
	Kohtalainen	2
	Voimakas, toimintakykyä alentava	3
Huimaus	Ei lainkaan	0
	Lievä	1
	Kohtalainen	2
	Voimakas	3

Lake Louise -pisteytystä käytetään vuoristotaudin diagnosointiin ja vakavuuden arviointiin tutkimustarkoituksessa (Roach 2018), joten se ei ole optimaalinen kliinisessä käytössä. Se on kuitenkin toiminut laajalti myös klinikoiden ja kiipeilijöiden apuvälineenä.

Vuoristotaudille tyypillisiä oireita ilmenee myös terveillä yksilöillä korkeassa ilmanalassa ilman vuoristotautia (Luks ym. 2017). Varsinaisia diagnostisia merkkejä ei ilmaannu, ellei tauti etene aivoödeeman tasolle (Roach 2001, ks. tämän katsauksen luku 3.2). Myös pelkkä korkean ilmanalan päänsärky on hyvin tyypillinen löydös, jota ilmenee jopa 80 prosentilla ihmisistä yli 3000 metrin korkeudessa. Yleisintä päänsärky on aamuisin ja öisin. (Dekker ym. 2019).

Vuoristotaudin yleisyys nousee selkeästi korkeuden lisääntyessä: vuoristotautia ilmeni 25 prosentilla tutkituista 1850–2750 metrin korkeudessa (Honigman ym. 1993), 34 prosentilla 3650 metrissä ja 53 prosentilla 4559 metrin korkeudessa (Maggiorini ym. 1990).

Vuoristotaudille altistavat tekijät ovat saavutettu korkeus, liian nopea nousu, riittämätön akklimatisaatio ja yksilöllinen alttius sairastua. (Luks ym. 2017.) Vuoristotautiin sairastumisen riskiä nostaa etenkin aiemmin sairastettu vuoristotauti. Honigman ym. (1993) ja Schneider ym. (2002) huomasivat riskin lähes kolminkertaistuvan tuolloin.

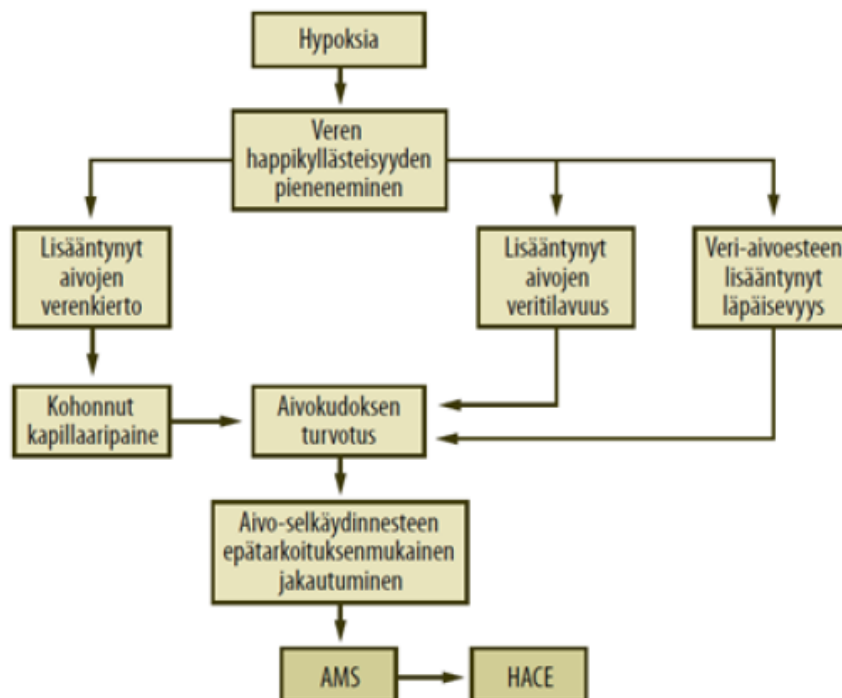
Toinen merkittävä riskitekijä oli asuminen matalalla, alle 1000 metrin korkeudessa, jolloin riski oli 3,5-kertainen (Honigman ym. 1993). Korkeampi ikä on suojaava tekijä, ja alle 60-vuotiailla vuoristotautia ilmeni kaksinkertaisesti yli 60-vuotiaisiin verrattuna. Muita riskiä kohottavia tekijöitä olivat lihavuus, itse arvioitu heikko fyysinen kunto ja aiemmat keuhkosairaudet. (Honigman ym. 1993.) Hyvän aerobisen kunnon ei myöhemmin ole todettu olevan vuoristotaudilta suojaava tekijä. Migreeni on riskitekijä vuoristotaudille, mutta hypoksia voi myös itsessään laukaista migreenin (Richalet ym. 2012). Lisäksi naissukupuoli saattaa olla riskitekijä (Bärtsch 2013).

Vaimentuneella hengitysvasteella saattaa olla merkitystä vuoristotaudin synnyssä, sillä matalampi veren happiosapaine ja korkeampi hiilidioksidiosapaine saattavat johtaa aivoverenkierron lisääntymiseen, ja sitä seuraavaan aivotilavuuden kasvuun.

Hypoksemian on todettu olevan vaikeampi vuoristotautiin sairastuneilla yksilöillä verrattuna sairastumattomiin kontrolleihin. Vaimeampi hengitysvaste hypoksiaan, heikentynyt kaasujen vaihto tai lisääntynyt metabolia saattavat pahentaa hypoksemaa vuoristotautiin

sairastuneilla. Hypoksemia saattaa johtaa verisuonten permeabiliteetin kasvuun oksidatiivisen stressin, matala-asteisen tulehduksen tai hypoksiasta riippuvaisten transskriptiotekijöiden vuoksi. (Luks ym. 2017.) Vuoristotaudin ja aivoödeeman patofysiologista mahdollista mekanismia on havainnollistettu kuvassa 6.

Koska vuoristotauti on varsin todennäköinen henkilöllä, joka on noussut korkeutta ja jolla on siihen sopivat oireet, Imray (2011) suosittelee tapauksia hoidettavan vuoristotautina, ellei muuta osoitettavaa syytä ole. Uupumuksesta ja dehydraatiosta vuoristotaudin erottaa sillä, että lepo ja juominen eivät auta. Vuoristotautia tai aivoödemaa epäiltäessä tulisi erotusdiagnoosissa huomioida näitä muistuttavat tilat. Vuoristotautia tai aivoödemaa voivat muistuttaa esimerkiksi häämyrkytys, dehydraatio, väsymys, hypoglykemia, hypotermia tai hyponatremia. (Luks ym. 2019.)



AMS (Acute Mountain Sickness) = vuoristotauti

HACE (High Altitude Cerebral edema) = aivoödeema

Kuva 6. Vuoristotaudin ja aivoödeeman patofysiologiset mekanismit. (Karinen ja Jalkanen 2010, alunperin Basnyat ja Murdoch 2003.)

3.2 Korkean ilmanalan aivoödeema

Korkean ilmanalan aivoödeemaa (high altitude cerebral edema, HACE) pidetään laajalti loppuvaiheen vuoristotautina (Basnyat ja Murdoch 2003). Koska vuoristotauti yleensä edeltää aivoödeemaa, saattaa myös patofysiologinen prosessi on samankaltainen (Palmer

2010). Molemmissa havaitaan aivokudoksen turvotus ja kallonsisäinen paineen nousu. (Luks ym. 2017).

Aivoödeeman riskitekijöitä pidetään samoina kuin vuoristotaudille. Tällöin vuoristotaudin riskitekijöiden laskeminen johtaa myös aivoödeeman riskin alenemaan. (Luks ym. 2017.) Aivoödeema ilmenee harvoin alle 4000 metrin korkeudella, ja 4200–5500 metrin korkeudella ilmaantuvuus on arviolta 0,5-1%. (Luks ym. 2017). Se alkaa ilmetä myöhemmin kuin vuoristotauti, tyypillisesti vasta 24–36 tuntia korkeaan ilmanalaan saapumisen jälkeen, ja sitä yleensä edeltää vuoristotauti. (Dekker ym. 2019.)

Oireiden eteneminen, mukaan lukien lisääntyvä väsymys sekä pahoinvointi ja päänsärky, jotka eivät helpota ensilinjan lääkkeillä, voi viitata vuoristotaudin kehittymisestä aivoödeemaksi. Merkittävimmät löydökset edenneestä aivoödeemasta ovat liikkeen hapuilevuus (ataksia) ja alentunut tajunnantaso. Myöskään päänsärlyn puuttuminen ei poissulje aivoödeemaa, vaikka tämä onkin pääasiallinen oire. (Luks ym. 2017.) Vuoristotaudin ja aivoödeeman erottelua toisistaan voi yrittää muistaa siten, että vuoristotaudissa kyse on koetuista oireista, mutta aivoödeemassa oireiden lisänä ovat näkyvät löydökset.

Ilman asianmukaista hoitoa aivoödeema voi johtaa nopeaan koomaan ja todennäköiseen kuolemaan jopa 24 tunnin kuluttua oireiden alkamisesta. (Luks ym. 2017). Aivoödeeman epäily edellyttää välitöntä laskeutumista huolimatta siitä, että samanaikaisesti oireita voivat pahentaa dehydraatio, hyperglykemia ja hypotermia (Dekker ym. 2019). Kiipeilijä myöskään itse välttämättä ymmärrä olevansa sairas, mutta ympärillä olevat ihmiset saattavat tunnistaa sairastuneen kiipeilijän oireet (Karinen ja Jalkanen 2010). Hoitoprotokolla ja ennaltaehkäisy noudattavat samoja periaatteita kuin vuoristotaudin hoito, jotka on esitetty taulukossa 3.

Diagnoosi aivoödeemalle on kliininen, ja neurologiset merkit yleensä ei-lokalisoivia. Yleisimpiä ovat tajunnan tason laskun ja ataksian lisäksi papillaödeema, inkontinenssi ja kiihtyneet plantaariheijasteet. (Dekker ym. 2019.)

Tyypillisesti aivoödeemassa valtimoveren happisaturaatio ja happiosapaine ovat huomattavasti matalammat kuin vuoristotaudissa. Sekä aivo-selkäydinnesteen että kallon sisäinen paine on noussut, ja MRI:ssä voidaan todeta lievä tilavuuden kasvu. Lisäksi sairastuneiden MRI:ssä on havaittu merkkejä veriaivoesteen vuotamisesta. (Luks ym. 2017.)

Aivoödeeman syntymekanismi on edelleen osin epäselvä. Todennäköisesti kyseessä on monen fysiologisen vasteen ja hypoksian yhdistelmä sekä anatomiset tekijät, kuten aivoselkäydinnesteen kompensointikyky ja laskimoiden ulosvirtauksen kapasiteetti. Valtimoveren alentunut happipitoisuus voi johtaa aivoverenkierron voimistumiseen hypoksiasta johtuen, ja voimakkaampi hypoksia saattaa edelleen johtaa verisuonten läpäisevyyden kasvuun. Mahdollisia syitä tälle ovat lisääntynyt oksidatiivinen stressi, matala-asteinen tulehdus tai hypoksiasta riippuvaisen verisuonen endoteelikasvutekijän lisääntyminen (Luks ym. 2017).

3.3 Korkean ilmanalan keuhkoödeema

Korkean ilmanalan keuhkoödeema (high altitude pulmonary edema, HAPE) on sairaus, joka voi ilmetä kahden tai useamman päivän päästä altistumisesta yli 3000 metrin korkeudelle. Tätä matalammissa korkeuksissa se on harvinainen. Sille on tyypillistä hengästyminen, yskä, rasittuminen herkästi ja niitä seuraavina, vakavampina oireina hengenahdistus levossa, syanoosi, rahinat keuhkoissa sekä veriset eritteet keuhkoista. Tihentynyt hengitys ja syke sekä lievä kuume ovat tavallisia merkkejä edenneestä sairaudesta. (Bärtsch ja Swenson 2013, Basnyat ja Murdoch 2003). Veren happisaturaatio on merkittävästi alentunut verrokkeihin nähden, jopa alle 50%. EKG:ssä voidaan lisäksi havaita kohonneen keuhkovaltimopaineen merkit (Luks ym. 2017).

Sairaus on harvinainen, ja sille altistavat samat tekijät kuin vuoristotaudille: aiempi sairastuminen ja liian nopea nousu. (Bärtsch ja Swenson 2013) Kylmyys on riskitekijä, ja lisäksi miehillä arvioidaan olevan suurempi riski sairastua (Basnyat ja Murdoch 2003). Nousussa 4500 metrin korkeuteen neljässä vuorokaudessa 0.2% sairastui, ja nousussa 5500 metrin korkeudelle seitsemässä vuorokaudessa 2% sairastui. Todennäköisyydet nousivat moninkertaisiksi, kun nousunopeus lisääntyi. Hoitamattomana arviolta puolet sairastuneista kuolee. (Bärtsch ja Swenson 2013.) Keuhkoödeema on yleisin korkeusriippuvainen kuolemaan johtanut sairaus (Roach ja Hackett 2001).

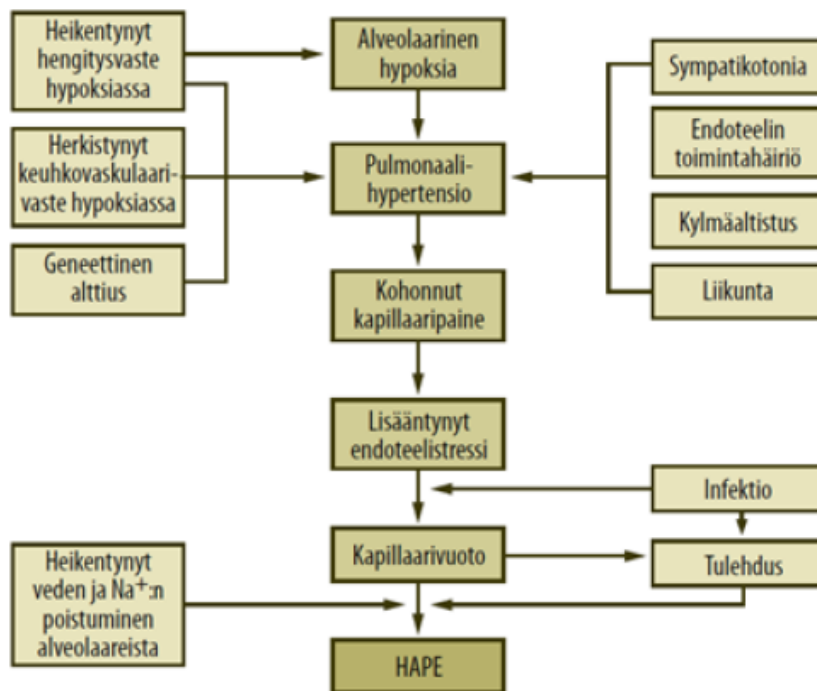
Sairauteen johtavat patofysiologiset mekanismit tunnetaan hieman paremmin kuin vuoristotaudissa ja keuhkoödeemassa. Sairauden patologisena syynä on nonkardiogeeninen keuhkoödeema, joka johtuu liiallisesta hypoksian aiheuttamasta keuhkoverisuonten supistumisesta, mikä johtaa kapillaarisuonten paineen ja keuhkovaltimopaineen nousuun. (Bärtsch ja Swenson 2013). Keuhkojen alueilla, joissa tätä verisuonten vasokonstriktiota ei tapahdu, lisääntyvät sekä valtimopaine ja veren virtaus samanaikaisesti, johtaen

kapillaarisuonten vaurioitumiseen ja täten nesteen ja proteiinien vuotamiseen keuhkojen alveoleihin ja interstitiaalitilaan (Luks 2015).

Riskiä sairastua lisää voimakas rasitus, joka nostaa keuhkojen verenvirtausta näillä alueilla ja täten pahentaa yliperfuusiota (Luks 2015). Keuhkoödeemalle alttiilla yksilöillä on tutkimuksissa havaittu keuhkovaltimoiden epätyypillisen voimakas paineen nousu hypoksisissa olosuhteissa, mutta myös rasitukselle normaalissa happiosapaineisessa ympäristössä. (Basnyat ja Murdoch 2003, Luks 2015). Syy tähän saattaa olla alttiiden yksilöiden voimakkaampi autonomisen hermoston sympaattinen vaste hypoksiaan. Tämän teorian kanssa linjassa on myös havainto, jonka mukaan keuhkoödeemapotilaiden alfa-adrenerginen salpaus parantaa hapettumista ja hemodynaamiikkaa (Basnyat ja Murdoch 2003). Keuhkovaltimopaineen kriittistä roolia taudin patogeneesissä kuvastaa se, että keuhkovaltimopainetta alentavat tekijät, kuten nifedipiini, toimivat tehokkaana ehkäisyinä ja hoitona (Bärtsch ym. 1991).

Myös verisuonten endoteelin toiminnalla arvioidaan olevan vaikutusta. Alttius sairaudelle on yhdistetty yksilöiden heikentyneeseen typpioksidien synteisiin ja vasokonstriktiota lisäävän endoteliini-1:en suurempaan konsentraatioon sairastuneilla yksilöillä. Keuhkoödeema on yhdistetty lisäksi alveolien epiteelisolujen heikentyneeseen kykyyn poistaa natriumia soluista, mikä voi vaikuttaa nesteen kertymiseen alveolitilaan. (Basnyat ja Murdoch 2003.)

Tarkka mekanismi, joka aiheuttaa voimakkaan keuhkoverisuonten vasokonstriktion hypoksissa olosuhteissa, on epäselvä, ja sen arvioidaan olevan useiden tekijöiden tulos. Tämä nähdään kuvasta 7.



HAPE (High Altitude Pulmonary Edema) = keuhkoödeema

Kuva 7. Keuhkoödeeman patofysiologiset mekanismit. (Karinen ja Jalkanen 2010, alunperin Basnyat ja Murdoch 2003.)

Inflammaation ei ole tutkimuksissa todettu olevan etiologinen tekijä (Swenson ym. 2002), mutta inflammatorisia piirteitä voi ilmentyä taudin edetessä (Luks ym. 2017).

Keuhkoödeemaa epäiltäessä tulisi erotusdiagnostisesti harkita myös muita keuhko- ja hengitystieperäisiä syitä, kuten astma, bronkospasmi, keuhkokuume, virusinfektio, pneumothorax, tai sydänlihastulehdus (Luks ym. 2019.)

3.4 Muut korkeusriippuvaiset sairaudet

3.4.1 Korkean ilmanalan päänsärky

Päänsärky on vuoristaudin yleisin ja usein myös ensimmäinen oire. Korkean ilmanalan päänsärky on hyvin tyypillinen oire myös ilman vuoristotautia: sitä ilmenee 25 prosentilla ihmisistä 2000–3000 metrin välillä ja jopa 80 prosentilla ihmisistä yli 3000 metrin korkeudessa. Tyypillisesti se alkaa 8–24 tunnin kuluttua uuteen korkeuteen saapumisesta. Luonteeltaan särky on yleisimmin tylppää tai sykkivää ja ilmenee useimmiten aamuisin ja öisin.

Hoidoksi korkean ilmanalan päänsärkyyn riittää pelkkä kipulääkitys ja nesteytys. (Dekker ym. 2019). Toisin kuin tyypillinen migreeni, korkean ilmanalan päänsärky helpottaa 10–15 minuutin jälkeen lisähapen saamisesta (esim. 2 l /min) (Imray 2011).

3.4.2 Korkean ilmanalan retinopatia

Tyypillisiä korkean ilmanalan retinopatian piirteitä ovat verkkokalvon verenvuodot, kiemurtelevat ja laajentuneet verisuonet sekä punoittava ja turvonnut näköhermon pää. Epätyypillisempiä piirteitä ovat mm. lasiaisen verenvuodot ja verkkokalvon laskimotukokset. (Dekker ym. 2019) Taudille tyypillisiä verkkokalvon verenvuotoja ilmeni 56 prosentilla (22:lla 39:stä) 5360 metrin korkeudella (McFadden ym. 1981) ja 79 prosentilla (22:lla 28:sta) yli 7550 metrin korkeudella käyneistä (Barthelmes ym. 2011).

Taudin taustalla olevien syiden epäillään olevan osin päällekkäiset keuhko- ja aivoödeeman kanssa, eli korkean ilmanalan aiheuttamat hypoksian muutokset verkkokalvon verisuonissa johtavat näiden suonten vuotamiseen. Riskitekijät taudille ovat samat kuin vuoristotaudilla, ja yksilön riskiä lisäävät fyysinen rasitus ja korkea hematokriitti. Tyypillisesti tila on oireeton, ja verenvuodot häviävät 2–4 viikon kuluessa, mutta kaventunutta näkökenttää ja sokeita pisteitä näkökentässä voi ilmentyä. (Dekker ym. 2019.)

3.4.3 Krooninen vuoristotauti

Krooninen vuoristotauti on tavallinen ja potentiaalisesti tappava sairaus korkealla, yli 2500 metrin korkeudella asuvalla väestöllä. Krooninen vuoristotauti tarkoittaa tilaa, jossa pitkään korkealla asuvalla henkilöllä ilmenee voimakas erytroosytoosi ($Hb > 190$ naisilla ja >210 miehillä), voimakas hypoksemia ja joissain tapauksissa pulmonaalihypertensio, joka voi johtaa cor pulmonaleen ja sydämen vajaatoimintaan. (León-Velarde ym. 2005.)

Oireet ovat samankaltaisia kuin vuoristotaudissa: päänsärky, huimaus, väsymys, hengästyminen, lihas- ja nivelkivut, raajojen puutuminen, univaikeudet ja kognitiiviset muutokset. Noin 5–10 prosentilla yli 2500 metrin korkeudella asuvilla on riski sairastua. (León-Velarde ym. 2005.)

Ideaalinen hoito sairauteen on laskeutuminen alemmas, sillä hypoksian helpottuminen poistaa haitalliset fysiologiset muutokset ajan mittaan (León-Velarde ym. 2005). Perimällä vaikuttaa olevan merkittävä rooli sairastumisessa (Villafuerte 2016).

4 KORKEUSRIIPPUVAISTEN SAIRAUKSIEN ENNUSTAMINEN JA ENNALTAEHKÄISY

4.1 Pitkäaikaiset sairaudet ja korkea ilmanala

Korkeassa ilmanalassa oleskelevalla henkilöllä korkeusriippuvaisen sairauden kehittymisen riskitekijöitä ovat pitkäaikaiset sairaudet, kuten sydämen vajaatoiminta, sepelvaltimotauti tai muu sydänsairaus, sirppisoluanemia, keuhkosairaudet tai uniapnea. Korkeaan ilmanalaan matkaa suunnittelevalle henkilölle pitkäaikaisista sairauksista muodostuvat riskitekijät ovat syy konsultoida lääkäriä ennen matkaa. (Hackett ja Shlim 2020.)

Nousu korkeaan ilmanalaan ei vaikuta nostavan riskiä iskeemiselle sydänsairaudelle aiemmin terveillä henkilöillä. Myös henkilöt, joilla on hyvässä kontrollissa oleva astma, verenpainetauti, eteisperäinen rytmihäiriö tai kohtausoireinen sairaus pärjäävät yleensä hyvin korkeassa ilmanalassa. Kaikille henkilöille, joilla on uniapnea, suositellaan käytettäväksi asetatsoliamidia nousun yhteydessä (Hackett ja Shlim 2020, ks. myös luku 4.2.2).

Diabeetikoilla vuoristotauti saattaa laukaista vaikeasti hoidettavan ketoasidoosin, joten verensokerin monitorointi on tärkeää. Raskaana olevien matkustaminen korkeaan ilmanalaan edellyttää, että äidin terveys on hyvä ja raskaudessa ei ole erityisiä riskejä, joskaan tutkimusnäytön puutteen vuoksi matkustusta yli 3000 metrin korkeuteen ei varovaisuuden vuoksi suositella. (Hackett ja Shlim 2020.)

4.2 Sairastumisen ennustaminen

Hypoksisen hengitysvasteen on ajateltu olevan merkittävä vuoristotautia ennustava tekijä, sillä siinä on suuri yksilöiden välinen vaihtelu. Hypoksia on merkittävin tekijä vuoristotaudissa, ja hypoksian taso riippuu pitkälti tästä hengitysvasteesta (Burtscher ym. 2008).

West ym. (1984) totesivat vertailtaessa tutkimushenkilöiden hengitysvastetta rasituksen aiheuttamaan hypoksiaan meren pinnan tasolla, että hengitysvasteen voimakkuus oli yleisesti ennustava tekijä vasteeseen levossa 5400 metrin korkeudella ja rasitukseen 6300 metrin korkeudella. Lisäksi se ennusti suoriutumista, kun kriteerinä oli suurin saavutettu korkeus tai suurin leiriytymiskorkeus (West ym. 1984). Richalet ym. (2012) osoitti, että rasituksen aikaisen saturaation voimakas lasku hypoksiassa verrattuna normoksiaan ennustaa vakavaa korkeusliitännäistä sairautta, samoin kuin vaimea hypoksinen hengitysvaste. Suurin osa simuloidussa korkeudessa suoritetuista tutkimuksista ei

kuitenkaan ole yhdistänyt vaimeaa hypoksista hengitysvastetta alttiuteen sairastua vuoristotautiin. (Burtscher ym. 2008.)

Koska sairastuneilla henkilöillä on saatu viitteitä kontrollihenkilöitä merkittävämmästä hypoksemiasta, tämä heikentynyt kaasujen vaihto saattaa näkyä ennen vuoristotaudin kliinisiä oireita. Roach ym. (1998) osoitti, että liiallinen pulssioksimetrillä lepotilassa osoitettu hypoksemia oireettomilla henkilöillä verrattuna kontrolleihin oli yhteydessä myöhempään vuoristotautiin sairastumiseen. (Roach ym. 1998.) Niinpä liiallisesti alentuneen happisaturaation on ehdotettu olevan indikaattori riittämättömälle akklimatisaatiolle.

Karinen ym. (2010) osoittivat, että levossa ja lyhyen rasituksen jälkeen mitattu happisaturaation lasku ennustivat myöhemmässä korkeudessa lisääntyneitä riskiä sairastua vuoristotautiin, ja he näin ollen päättelivät, että hyvänä levossa ja rasituksessa pysyvä happisaturaatio todennäköisesti suojaa vuoristotaudilta. Leposykkeen ei tässä tutkimuksessa havaittu ennustavan riskiä sairastua. (Karinen ym. 2010.)

Burtscher ym. (2008) arvioivatkin katsauksessaan, että lyhyen korkeusaltistuksen jälkeen alentunut valtimoveren happisaturaatio on vahvin vuoristotautia ennustava tekijä. Luks (2015) huomauttaa, että tämä yhteys saattaa johtua heikommasta ventilaatiosta tai epätyypillisestä ventilaatio-perfuusio-suhteesta, ja siten johtaa matalampaan happisaturaatioon. Useat tutkimukset sittemmin ovat vahvistaneet tämän yhteyden.

Kuitenkaan kaikki tutkimukset eivät ole tukeneet tätä havaintoa varhain havaitun hypoksemian ja vuoristotautiin sairastumisen välillä, ja on vielä epäselvää, onko rutiininomaisesta happisaturaation seurannasta nousun aikana hyötyä ennustettaessa todennäköisyyttä sairastua vuoristotautiin (Luks ja Swenson 2011). Samoin on saatu ristiriitaisia tuloksia tutkittaessa happisaturaation yhteyttä vähintään äärimmäisessä korkeudessa sijaitsevien huippujen huiputustodennäköisyyksiä.

Pulssioksimetrin käyttöön liittyy lisäksi huomattavia käytännön ongelmia, kuten tuloksen herkkä vaihtelu hengittämisen mukaan, tulosten luotettavuus ja normaalin saturaation määrittelyn vaikeus kullekin korkeudelle. Luks ja Swenson (2011) suosittelevatkin, että pulssioksimetrin käyttäjän tulisi olla perehtynyt laitteen toimintaan ja tulkitsemiseen tarpeettomien häiriöiden väärän kliinisen tulkinnan välttämiseksi. (Luks ja Swenson 2011.) Kaikkiaan alttiutta korkeusriippuvaisille sairauksille on vaikea ennustaa, eikä yksinkertaisia ennakkoon seulovia testejä ole (Hackett ja Shlim 2020).

4.3 Sairastumisen ennaltaehkäisy

Korkeusriippuvaisten tautien ennaltaehkäisy on helpompaa kuin puhjenneen taudin hoito. Korkeaan ilmanalaan matkustavia ei tulisi ohjeistaa välttymään kaikelta lievältä oireilulta vaan toimimaan niin, että oireet eivät kehity vakavammiksi. Tavoitteena tulisi olla suositusten noudattaminen ja omien oireiden tarkkailu evakuaation tai kuoleman mahdollisuuden välttämiseksi. Koska oireet etenevät riittävän hitaasti ja ennustettavasti, henkeä uhkaavaan tilanteeseen pitäisi voida joutua vain, jos laskeutuminen on mahdotonta sään tai maaston vuoksi. (Hackett ja Shlim 2020.)

4.3.1 Nousunopeus

Tärkein tekijä vuoristotaudin ehkäisyssä on riittävän hidas nousu. Akklimatisoituminen korkeaan ilmanalaan alkaa jo paljon ennen 2500–3000 metrin saavuttamista, joten jo kohtalaisessa korkeudessa vietetty aika auttaa sopeutumisessa tulevaan nousuun. (Luks 2017.) Tätä vaiheittaista nousua tulisi suosia ensisijaisena ehkäisynä vuoristotaudille, ja sen hyödyistä vuoristotaudin ehkäisyssä on näyttöä (Honigman ym. 1993, Luks ym. 2019). Schneider ym. (2003) havaitsivat, että noustaessa 4559 metriin aiempi oleilu yli 3000 metrin korkeudella yhdessä hitaan nousuvauhdin kanssa laskivat vuoristotaudin prevalenssia 31 prosentista 4 prosenttiin.

Aiempana varovaisena ohjesääntönä onkin pitkään ollut, että 3000 metrin korkeuden jälkeen seuraavan nukkumakorkeuden tulisi olla vain noin 300 metriä edellistä korkeammalla, ja jokaista noustua 1000 metriä kohden tulisi pitää lepopäivä akklimatisoitumista varten. Monien ihmisten kyvyllä akklimatisoitua tämä on hidas tahti, joten ylärajana suosituksissa on, että nukkumakorkeuksien keskimääräinen ero 2500 metrin yläpuolella ei saisi nousta missään vaiheessa yli 600 metriin vuorokautta kohti, ja 600–1200 metrin nousua kohden tulisi pitää lepopäivä. (Roach ja Hackett 2001, Basnyat ja Murdoch 2003.)

Akklimatisoitumisen ja fysiologisten vasteiden yksilöiden välisten erojen vuoksi suositukset ovat yleensä tehokkaita, mutta eivät takaa varmaa suojaa vuoristotaudilta, aivoödeemalta tai keuhkoödeemalta (Luks ym. 2019). Akklimatisaationopeudessa ja sairastumisen riskissä on vaihtelua yksilöiden välillä, joten on hyvä ottaa huomioon mahdolliset riskitekijät, jotka lisäävät alttiutta sairastumiselle, ja noudattaa tarvittaessa suosituksia hitaampaa nousunopeutta.

Mikäli suosituksia ei maaston tai logististen syiden vuoksi pystytä noudattamaan, ennen jyrkkää nousua on suositeltavaa pitää lepopäivä ennen ja jälkeen (Luks ym. 2019). Useimmat suositukset keskittyvät nukkumakorkeuteen, mikä tarkoittaa, että nousut päivän aikana sallitaan korkeammalle, kunhan yöksi palataan alemmas nukkumaan (ns. climb high, sleep low -tekniikka). Myös alle 3000 metrin korkeudessa vietetyt yöt auttavat akklimatisoitumisessa (Basnyat ja Murdoch 2003). Hyvä akklimatisaatio ehkäisee vuoristotautia, mutta myös parantaa unen laatua ja kognitiota sekä yleistä hyvinvointia korkeassa ilmanalassa. (Hackett ja Shlim 2020)

Voimakasta rasittamista suositellaan välttämään ensimmäisten 48 tunnin aikana akklimatisoitumisen alussa (Hackett ja Shlim 2020). Henkilöt, jotka tekevät toistuvia nousuja, voivat yleensä käyttää näitä suosituksia soveltaen opittuaan tuntemaan oman kykynsä sietää hypoksiaa (Luks 2015).

Nesteiden haihtuminen lisääntyy hyperventilaation ja mahdollisen hikoilun vuoksi, joten riittävästä nesteytyksestä tulee pitää huolta (Karinen ja Jalkanen 2010), joskaan dehydraatiota ei suoraan ole yhdistetty vuoristotaudin riskitekijäksi (Luks ym. 2017). Kuivattavia tuotteita, kuten kofeiinia ja alkoholia, suositellaan välttämään (Hackett ja Shlim 2020).

4.3.2 Lääkitys

Tehokkain vuoristotautia ennaltaehkäisevä lääkeaine on asetatsoliamidi. Asetatsoliamidia suositellaan tapauksissa, joissa nousunopeus ylittää suositukset ja/tai yksilön riski sairastua on kohonnut, eikä vaiheittainen nousu onnistu. Asetatsoliamidin käyttöä koskevat suositukset on koottu taulukkoon 2.

Taulukko 2

Vuoristotautia ennaltaehkäisevän asetatsoliamidin suositus annoksella 125 mg kahdesti vuorokaudessa (Hackett ja Shlim 2020, mukailtu)	
Riskiluokat	Kuvaus
Matala Lääkitys ei yleensä tarpeen	<ul style="list-style-type: none"> Nousu korkeintaan 2750 m korkeuteen, eikä taustaa vuoristotaudista Nousu 2500–3000 m korkeuteen vähintään kahdessa vuorokaudessa, ja tämän jälkeen korkeintaan 500 m vuorokaudessa pitäen lepopäivä jokaista 1000 m nousua kohden
Kohtalainen Lääkitystä todennäköisesti hyödyllinen ja tulisi harkita	<ul style="list-style-type: none"> Nousu yli 2500 m korkeuteen yhden vuorokauden aikana ja aiemmin sairastanut vuoristotautia Nousu yli 2800 m korkeuteen yhden vuorokauden aikana Nousu nukkumiskorkeudessa yli 500 m vuorokaudessa 3000 m jälkeen ja lepopäivä jokaista 1000 m nousua kohden
Korkea Lääkitystä suositellaan vahvasti	<ul style="list-style-type: none"> Nousu yli 2800 m korkeuteen ja aiemmin sairastanut vuoristotautia Aiemmin sairastanut aivo- tai keuhkoödeeman Nousu yli 3500 m korkeuteen yhdessä vuorokaudessa Nousu nukkumiskorkeudessa yli 500 m vuorokaudessa, eikä lepopäiviä akklimatisoitumisen Muut erittäin nopeat nousut, kuten lennot yli 3500 m korkeudella sijaitseviin kohteisiin

Asetatsoliamidia suositellaan taulukon 2 osoittamissa tilanteissa, ja harkinnassa otetaan huomioon suunnitellun nousun piirteet ja yksilön historia vuoristotaudista (Luks 2015). Asetatsoliamidia käytetään ennaltaehkäisevästi joko annostuksella 250 mg tai 125 mg kahdesti vuorokaudessa, joista 125 mg riittää usemmille. Tällä annoksella asetatsoliamidi laskee riskin sairastua vuoristotautiin noin puoleen. Myös suuremmat annokset olivat tehokkaita ehkäisyssä, mutta annoksen nostaminen lisäsi myös haittoja. (Low 2012.) Suurempi annos suositellaan, jos nousu on erittäin nopeaa tai lopullinen korkeus erittäin korkealla (Luks ym. 2017).

Tyypillisesti lääkitys aloitetaan nousua edeltävänä päivänä, ja sitä jatketaan, kunnes henkilö lähtee laskeutumaan tai on pysytellyt tavoitekorkeudessa yhtäjakoisesti 2–3 vuorokautta. (Luks ym. 2017). Ehkäisevän lääkityksen voi lopettaa, kun korkein huippu on saavutettu ja laskeutuminen aloitetaan. On huomioitava, että sulfonamideille aiemmin herkät henkilöt voivat saada asetatsoliamidista yliherkkyysoireita. (Luks ym. 2019.)

Asetatsoliamidi on karboanhydraasi-inhibiittori, joka toimii vuoristotaudissa ja aivoödeemassa ehkäisevänä ja hoitavana lääkkeenä lisäämällä bikarbonaatin eritystä munuaisista virtsaan, mikä aiheuttaa elimistön happamoitumisen metabolisena asidoosina. Tämä muutos toimii vastavaikuttajana aiemmin mainitulle alkaloosille, joka johtuu hiilidioksidin vähenemisestä voimistuneen voimistuneen ventilaation vuoksi. Näin pH:n

nousu johtaa hengityksen minuuttitilavuuden kasvuun happamuutta aistivien kemoreseptorien kautta. (Luks 2015.)

Tämän klassisena pidetyn vaikutusmekanismin lisäksi asetatsoliamidi vaikuttaa todennäköisesti myös muiden tekijöiden, kuten ventilaation paranemisen, unen laadun parantumisen ja diureesin kautta (Leaf ja Goldfarb 2007). Yleisimmät haitat lääkkeestä ovat puutuneisuus raajoissa sekä virtsamäärän lisääntyminen (Hackett ja Roach 2001).

Deksametasoni on suositeltava lääke vuoristotaudin ehkäisyssä, mikäli asetatsoliamidi ei sovi tai sitä ei voida käyttää (Luks ym. 2019). Deksametasonin mekanismia ehkäisevänä ja hoitavana lääkkeenä sekä vuoristotaudissa että aivoödeemassa ei tutkimuksista huolimatta täysin ymmärretä. Se saattaa vähentää aivojen verenkierron volyymia tai veriaivoesteen vuotamista. (Hackett ja Roach 2001, Luks 2014.) Vaikka deksametasoni ei auta akklimatisoitumisessa, siitä on silti hyötyä vuoristotaudin ehkäisyssä hoitoannosta matalammalla annoksella (Luks ym. 2019).

Keuhkoödeeman lääkkeellistä ehkäisyä on suositellaan vain henkilöille, joilla on aiempaa taustaa samasta sairaudesta (Luks 2015, Luks ym. 2019), ja pitkävaikutteinen nifedipiini on tuolloin ensisijainen lääke. (Luks ym. 2019). Nifedipiini tulisi aloittaa päivää ennen nousua ja sitä käytetään, kunnes aletaan laskeutua tai henkilö on ollut vähintään neljä vuorokautta tavoitekorkeudella (Luks ym. 2019).

Pieniotoksisissa randomoidussa ja sokkoutetussa kliinisessä tutkimuksessa sekä tadalaafiili että deksametasoni vaikuttivat suojaavan keuhkoödeemalta (Maggiorini ym. 2006). Tadalafiiliä tai sildenafiliä suositellaan näytön puutteen vuoksi vain henkilöille, jotka eivät voi käyttää nifedipiiniä, ja deksametasonia niille, jotka eivät voi käyttää kumpakaan edellämainittua (Luks ym. 2019).

Keuhkoödeeman hoidossa ja ehkäisyssä käytetty nifedipiini on verenpainelääke. Se toimii kalsiumkanavan salpaajana, ja estää verisuonten sileän lihaksen supistumista ja täten ehkäisee myös hypoksiasta johtuvaa keuhkoverisuonten supistumista ja keuhkovaltimopaineen nousua (Bärtsch ym. 1991). Fosfodiesteri-5-estäjät sildenafili ja tadalafiili korostavat nitro-oksidiin merkitystä ja estävät syklisen GMP:n hajotusta, mikä johtaa myös sileiden lihassolujen kalsiumin aineenvaihdunnan muutokseen aiheuttaen vasodilataation ja keuhkovaltimopaineen laskun (Luks 2015). Tämän fysiologisen toimintamekanismin on rationalisoitu myös hoitavan keuhkoödeemaa, vaikka

systemaattinen näyttö puuttuu edelleen (Luks ym. 2019). Tadalafiilin lisäksi myös deksametasonin on havaittu laskevan keuhkovaltimopainetta ja suojaavan keuhkoödeemalta epäselvällä mekanismilla (Maggiorini ym. 2006).

Salmeterolin on todettu tehostavan natriumin ja nesteen siirtoa alveolilitasta amiloridi-sensitiivisten natriumkanavien kautta. Vaikka randomisoiduissa kontrolloidissa tutkimuksissa salmeterolin todettiin ehkäisevän keuhkoödeemaa alttiilla henkilöillä, edellämainitut lääkkeet pysyvät ensisijaisina vaihtoehtoina keuhkoödeeman ehkäisyssä, sillä keuhkovaltimopaineen lasku vaikuttaa olevan tehokkaampi menetelmä. (Luks 2015.) Salmeterolia ei suositella ehkäisyyn lainkaan näytön puutteen vuoksi (Luks ym. 2019).

Ibuprofeenin on useissa tutkimuksissa todistettu olevan plaseboa tehokkaampi vuoristotaudin ehkäisyssä. Luks ym. (2019) toteavat, että ibuprofeenia voi käyttää vuoristotaudin ehkäisyyn niillä henkilöillä, jotka eivät halua tai voi käyttää deksametasonia tai asetatsoliamidia, joskin katsauksessa noteerataan nykyisen tutkimusnäytön perustuvan vain hyvin lyhytaikaiseen lääkityksen käyttöön. (Luks ym. 2019.) Pitkäaikaisessa käytössä ibuprofeeni saattaa olla haitallista munuaisille, sydämelle ja ruuansulatuskanavalle.

Tunnettujen lääkeaineiden lisäksi on useita perinteisesti tai alueellisesti käytettyjä tuotteita vuoristotaudin ehkäisyyn. Gingko biloba eli neidonhiuspuu on suosittu lisäravinne, joka on noussut suositukseksi vuoristotaudin ehkäisyssä, ja jota on tutkittu toistuvasti. Useat pieniotoksiset randomisoidut tutkimukset ovat osoittaneet, että ennaltaehkäisevästi käytetty ginkgo biloba saattaa vähentää vuoristotaudin esiintyvyyttä ilman merkittäviä haittavaikutuksia. Laajassa sokkoutetussa ja randomisoidussa tutkimuksessa (Gertsch ym. 2004) valmiste kuitenkin paljastui teholtaan placeboa vastaavaksi vuoristotaudin esiintyvyyden ja oireiden vaikeuden ehkäisyssä. Samassa tutkimuksessa asetatsoliamidi oli erittäin tehokas vuoristotaudin ehkäisyssä, ja yhdessä asetatsoliamidin kanssa käytettynä valmiste lisäsi päänsäryn ilmaantuvuutta merkittävästi. Vuoristotaudin hoitolinjojen konsensuskatsauksessa näytön aste hyödyistä on arvioitu matalimmalle tasolle (Luks ym. 2019).

Kokalehtiä on käytetty lääkinnällisissä tarkoituksissa mahdollisesti jopa vuosituhansien ajan Andeilla eri tarkoituksissa. Kuivatuissa lehdistä on noin 0.6% kokaiinia ja lisäksi 18 muuta mahdollisesti vaikuttavaa eri alkaloidiyhdistettä. Kokalehdet ovat pitkään olleet osana

Andien paikallista kulttuuria vuoristotaudin oireiden hoidossa, ja on toistuvasti suositeltu matkailijoille vuoristotaudin ehkäisyä (Luks ym. 2019). Tutkimuksissa siitä on osoitettu ainoastaan vaatimattomat fysiologiset muutokset. Vakavia haittavaikutuksia ei ole osoitettu, ja sitä tutkimuksessa käyttäneiden oman kokemuksen perusteella suurin osa ei kokenut mitään vaikutuksia, ja hieman suurempi osa koki sen hyödylliseksi kuin haitalliseksi. (Biondich ja Joslin 2015) Näytön puutteen vuoksi sitä ei voi suositella korvaamaan muita hyödylliseksi osoitettuja toimia tai lääkkeitä vuoristotaudin ehkäisyssä (Luks ym. 2019).

4.3.3 Preakklimatisaatio

Preakklimatisaatioksi kutsutaan menetelmiä, joilla imitoidaan vuoriston olosuhteita madaltamalla ilmanpainetta ja/tai happiosapainetta. (Luks ym. 2019.) Preakklimatisaatio voi laskea riskiä sairastua vuoristotautiin (Luks ym. 2017).

Vaikka viitteitä teltojen ja muiden hypoksisia olosuhteita imitoivien laitteiden hyödystä preakklimatisaatiossa on esitetty, laaja tutkimusnäyttö niiden puolesta puuttuu (Luks ym. 2017). Kliinisessä sokkoutetussa ja randomoidussa tutkimuksessa nukkuminen normobaarisissa, mutta happiosapaineeltaan merkittävää korkeutta vastaavissa olosuhteissa auttoi vähentämään vuoristotaudin riskiä ja oireita, mutta sen tuli jatkua yhtäjaksoisesti vähintään 14 vuorokautta ennen altistumista erittäin merkittävälle korkeudelle. Tätä lyhyemmillä altistumisjaksoilla vaikutusta ei havaittu. (Dehnert ym. 2014.)

Hypoksialle altistavia teltoja voidaan hyödyntää preakklimatisoitumisessa vuoristotaudin riskin alentamiseksi, kunhan prosessi aloitetaan riittävän ajoissa ennen varsinaista korkeudelle altistumista ja se kestää riittävän pitkään. Teltojen hyödystä huipun saavuttamisessa tai kunnon parantamisessa ei ole näyttöä. (Luks ym. 2019.)

Intermittoivalla harjoittelulla hypoksisissa olosuhteissa ennen korkealle altistumista havaittiin vain viitteellistä hyötyä vuoristotaudin ehkäisyssä matalammilla korkeuksilla. Huomionarvoista tosin on, että tämän harjoittelun todettiin myös tässä tutkimuksessa parantavan yksilöiden aerobista toimintakykyä ja vähentävän rasittumista hypoksisissa olosuhteissa (Schommer ym. 2009.) Vastaavia rasisitustoleranssin kasvusta kertovia tuloksia on saatu myös muista tutkimuksista (Imray 2011).

Todennäköisesti tehokas vuoristotaudin ehkäisy edellyttää pidempää altistumista hypoksisille olosuhteille, joskin suurimmasta osasta preakklimatisaatiomenetelmiä saattaa

olla tutkimuksissa näkymätöntä hyötyä ja vain vähän haittaa. (Luks ym. 2017, Luks ym. 2019). Turvallisinta on käytetyistä menetelmistä huolimatta silti pitäytyä tehokkaiksi osoitetuissa ehkäisykeinoissa, kuten riittävän hitaassa nousemisessa ja lääkityksessä.

5 KORKEUSRIIPPUVAISTEN SAIRAUKSIEN HOITO

Taulukossa 3 on yhteenveto vakavimpien korkeusliitännäisten sairauksien hoidon ja ehkäisyn vaihtoehtoista Hackettia ja Roachia (2001) mukaillen. Taulukkoon on lisätty myös Luks ym. suositukset konsensussuosituksien (2019) hoitovaihtoehtoista.

Taulukko 3

Vaihtoehdot vakavimpien korkeusliitännäisten sairauksien hoitoon ja ehkäisyyn (mukailtu Hackett ja Roach 2001, Luks ym. 2019 konsensussuosituksien)		
	Hoitovaihtoehdot	Ehkäisy
Lievä vuoristotauti Päänsärky, pahoinvointi, huimaus ja uupumus ensimmäisen 12 tunnin aikana noususta >2500 m	Pysähdy, lepää ja akklimatisoidu. Käytä oireenmukaisia kipu- ja pahoinvointilääkkeitä. Nopeuta akklimatisoitumista 125 tai 250 mg:lla asetatsoliamidia kahdesti päivässä. Laskeudu 500 m tai enemmän. Yhdistä yllämainittuja menetelmiä.	Nouse maltillista tahtia, vältä suoraa matkustamista yli 2750 m korkeudelle ja vietä yö kohtalaisessa korkeudessa. Vältä yllirasittumista. Asetatsoliamidi 125 mg 12 tunnin välein alkaen yksi päivä ennen nousua jatkaen, kunnes olet ollut kaksi päivää samassa korkeudessa. Deksametasoni 4 mg 12 tunnin välein jos asetatsoliamidi ei sovi tai ibuprofeeni 600 mg 8 tunnin välein.**
Keskivaikea vuoristotauti Kohtalainen tai vaikea päänsärky, johon liittyy pahoinvointi, huimaus, väsymys, unettomuus ja turvotus, jotka jatkuvat vähintään 12 tuntia	Laskeudu 500 m tai enemmän. Jos laskeutuminen ei mahdollista, käytä hyperbaarista kammiota tai 1–2l/min happilisiä. Jos edellä mainitut eivät onnistu, käytä 250 mg asetatsoliamidia kahdesti päivässä, deksametasonia* 4 mg kuuden tunnin välein tai molempia kunnes oireet helpottavat. Hoida oireenmukaisella lääkityksellä. Yhdistä yllämainittuja menetelmiä.	Edellämainitut. Hoida lievä vuoristotauti ajoissa. Asetatsoliamidi 125 mg 12 tunnin välein tai deksametasoni 4 mg 12 tunnin välein.
Aivoödeema Vuoristotauti jatkunut 24 tuntia tai yli, vaikea väsymys, psyykkiset muutokset, liikkeiden hapuilu	Aloita välitön laskeutuminen/evakuointi. Jos laskeutuminen ei onnistu, käytä hyperbaarista kammiota ja annostele 2–4l/min happilisiä. Anna 8 mg deksametasonia* ja 4 mg lisää kuuden tunnin välein. Anna asetatsoliamidia jos laskeutuminen viivästyy.	Edellä mainitut. Hoida vuoristotauti ajoissa.
Keuhkoödeema Hengenahdistus levossa, yskä, vaikea heikotus, uneliaisuus, syanoosi, takykardia, tihentynyt hengitys, rohina keuhkoista	Annostele 4–6l/min happilisiä kunnes tila paranee ja 2–4l/min voimien ylläpitämiseksi. Aloita välitön laskeutuminen/evakuointi mahdollisimman pienellä rasituksella tai käytä hyperbaarista kammiota. Jos laskeutuminen ei onnistu ja happea ei ole saatavilla, anna 10 mg nifedipiiniä ja 30 mg pitkävaikutteista lisää 12–24 tunnin välein. Anna deksametasoni jos neurologisia oireita.	Edellä mainitut. Harkitse ennaltaehkäisevää pitkävaikutteista nifedipiiniä 30 mg 12 tunnin välein. Sildenafil 50 mg 8 tunnin välein. Tadalafil 10 mg 12 tunnin välein.

*Deksametasonin voi annostella suun kautta, lihakseen tai laskimoon.

**Jos asetatsoliamidi tai deksametasoni eivät sovi. Ei suositella pitkäaikaiseen käyttöön.

5.1 Vuoristotaudin ja aivoödeeman hoito

Vuoristotaudin ja aivoödeeman hoito noudattaa kolmea periaatetta: nousua pitää välttää kunnes oireet ovat helpottaneet, hoitojen ollessa riittämättömiä tulee laskeutua alaspäin ja ensimmäisten aivoödeeman merkkien ilmaantuessa tulee laskeutua alaspäin. Alaspäin laskeutuminen ja lisähappi ovat aina ensisijainen hoito, ja vakavassa taudinkuvassa molemmat tulevat kyseeseen. (Roach ja Hackett 2001.)

Happiosapaineen nousu katkaisee korkeusriippuvaisiin sairauksiin johtavan patofysiologisen prosessin. Laskeutumiskorkeuden tarve riippuu yksilöstä ja taudin vakavuudesta. (Luks 2015.) 500–1000 metrin laskeutuminen riittää yleensä poistamaan oireet, mutta aivoödeema saattaa vaatia vielä merkittävämmän laskeutumisen. (Hackett ja Roach 2001).

Happea annostellessa happisaturaatiota tulisi tarkkailla, ja tarkan virtausmäärän sijasta tulisi pyrkiä yli 90 prosentin happisaturaatioon, tai jos laskeutumista joudutaan odottamaan tai se ei ole mahdollista, vuoristotaudin tai aivoödeeman oireiden lievittymiseen (Luks ym. 2019). 1% lisähappea hengitysilmassa vastaa fysiologisesti noin 300 metrin laskeutumista (West 1995).

Hyperbaarisella kammiolla (esim. Gamow) tarkoitetaan liikutettavaa ilmatiivistä säkkiä tai tilaa, johon saadaan ilmapumpun avulla pumpattu ympäristöä korkeampi paine (Luks 2015). Tyypillisellä siirrettävällä kammiolla voidaan simuloida noin 2000 metrin laskeutumista, kun laskeutuminen ei muuten ole mahdollista. (Hackett ja Roach 2001). Lisäksi kammiota voidaan käyttää oireiden tilapäiseen lievitykseen laskeutumisen mahdollistamiseksi sekä evakuoinnin apuna (Luks 2015). Kammiota tulee käyttää vakavasti sairailta potilailla vain, kun laskeutuminen ei ole mahdollista tai lisähappea ei ole saatavilla. Käytön ei tulisi tarpeettomasti hidastaa laskeutumista silloin, kun se on mahdollista ja välttämätöntä. (Luks ym. 2019). Hyperbaarisen kammion käyttämisen etuna on se, että lisähappea ei tarvita, sillä sen saatavuuden järjestäminen vuoristo-olosuhteisiin voi olla logistisesti haastavaa.

Vuoristotaudin tai aivoödeeman hoidossa lääkitys muuttuu tärkeämmäksi, kun laskeutuminen tai lisähappi eivät ole saatavissa. (Roach ja Hackett 2001.) Tyypillisesti lievän ja keskivaikean vuoristotaudin hoidoksi riittää lepopäivä, tulehduskipulääke päänsärkyyn ja mahdollinen pahoinvointilääke (Bärtsch ja Swenson 2013). Parasetamoli ja ibuprofeeni ovat näytön perusteella samanarvoisia oireiden hoidossa (Luks ym. 2019). Lisänä voi käyttää asetatsoliamidia tai deksametasonia taulukon 3 osoittamalla tavalla, mikäli henkilö pysyy

samalla korkeudella. Laskeutuminen tulee aloittaa, mikäli nämä hoidot eivät yhdessä tai kahdessa vuorokaudessa lievitä oireita tai jos oireet pahenevat. (Luks ym. 2019.)

Vaikka asetatsoliamidi helpottaa akklimatisoitumisessa ja on tehokas hoito lievään vuoristotautiin, se on toimii todennäköisesti paremmin vuoristotaudin ehkäisyssä kuin hoidossa. Deksametasonia pidetään luotettavampana hoitona keskivaikeaan ja vaikeaan vuoristotautiin, jotka myös useammin vaativat myös laskeutumisen. (Luks ym. 2019.)

Aivoödeemaan epäily on syy aloittaa välitön laskeutuminen (Dekker ym. 2019).

Aivoödeeman hoidossa deksametasonin annostus on suurempi kuin vuoristotaudissa. Deksametasoni laskee aivopainetta ja voi parantaa huonokuntoisenkin potilaan vointia, mutta tämä lääkkeellä saavutettu voinnin paraneminen tulee käyttää potilaan saamiseksi alaspäin (Luks ja Swenson 2008).

5.2 Keuhkoödeeman hoito

Keuhkoödeemassa happeutumisesta huolehtiminen on tärkein prioriteetti. Lisähapen hengittäminen vähentää keuhkovaltimopainetta 30–50%, mikä riittää poistamaan sairauden vaikutukset nopeasti. Laskeutuminen, lisähappi tai molemmat auttavat lähes aina. (Hackett ja Roach 2001.)

Rasittumista laskeutumisessa tulee välttää, sillä se johtaa sydämen lisääntyneeseen työmäärään ja siten entistä korkeampaan keuhkovaltimopaineeseen (Hackett ja Roach 2001.) Lisähappea antaessa happisaturaation tulisi ylittää 90%, sillä se korreloi haitallisten fysiologisten vasteiden poistumisen kanssa keuhkoödeemassa (Luks 2015). Lisäksi Hackett ja Roach (2001) huomauttavat, että vaikeassa taudinkuvassa happisaturaatio ei yleensä nouse yli 90% hapen annon yhteydessä.

Jos lisähappea on saatavilla ja potilaan vointia voidaan riittävästi monitoroida, laskeutuminen ei ole välttämätöntä. Hyperbaarista kammiota voidaan käyttää, jos laskeutuminen ei onnistu eikä lisähappea ole käytettävissä. (Luks ym. 2019.)

Lääkitys ainoana hoitona tulee kyseeseen vain, kun laskeutuminen, lisähappi tai hyperbaarinen kammiot eivät ole saatavilla. Lisäksi lääkitystä voidaan käyttää kenttäolosuhteissa lisänä aiemmin mainituille hoitomuodoille (Luks ym. 2019). Kliinisen näytön perusteella nifedipiini laskee keuhkovaltimopainetta mutta ei juuri paranna happeutumista (Oelz ym. 1989). Tadalafiilia suositellaan nifedipiinin sijasta vain, jos

nifedipiiniä ei ole saatavilla eivätkä muut hoitokeinot onnistu (Luks ym. 2019). Kahta samanaikaista keuhkoverisuonia laajentavaa lääkitystä ei suositella (Bärtsch 1992).

Deksametasonia tai asetatsoliamidia ei näytön puutteen vuoksi suositella keuhkoödeeman hoitoon. Positiivinen hengityspainetuki (EPAP) voi parantaa keuhkoödeemapotilaiden happeutumista lyhyillä käyttöjaksoilla (Bärtsch 1992), mutta EPAP:in tai CPAP:in käyttöä keuhkoödeeman hoidossa ei ole systemaattisesti tutkittu (Luks ym. 2019). Laskeutumista alemmalle korkeudelle tulee harkita, mikäli happeutuminen tai muu tila heikkenee asianmukaisesta hoidosta huolimatta. (Luks ym. 2019).

5.3 Hoidon jälkeiset jatkotoimenpiteet

Palaaminen aiempaan korkeuteen tai nousun jatkaminen on mahdollista vuoristotaudissa, kun vointi on parantunut ja oireenmukaisia lääkkeitä ei enää tarvita. Tällöin asetatsoliamidia suositellaan käyttämään hoitoannoksella 250 mg kahdesti vuorokaudessa. Myös aivoödeemassa nousua voidaan jatkaa, kun oireet ilman deksametasonia tai sen käytön jälkeen ovat helpottaneet, mutta tällöinkin asetatsoliamidia suositellaan hoitoannostuksella. (Bärtsch ja Swenson 2013.)

Keuhkoödeemassa nousemista voidaan jatkaa, kun oireet ovat helpottaneet ja happeutuminen onnistuu levossa ja rasituksessa ilman lisähapetta. Pitkävaikutteista nifedipiinin käyttöä suositellaan jatkamaan 30 mg kahdesti päivässä. (Bärtsch ja Swenson 2013.)

6 YHTEENVETO

Korkea ilmanala aiheuttaa fysiologisia haasteita ihmiselle erityisesti ympäristön alentuneen happiosapaineen vuoksi. Ihmisen fysiologia pystyy sopeutumaan näihin vähähappisiin olosuhteisiin akklimatisaation ja adaptaation kautta, mutta nämä molemmat vaativat aikaa.

Akklimatisaation tärkeimmät fysiologiset sopeutumismekanismit tapahtuvat hengityksessä ja verenkierrossa. Korkeaan ilmanalaan sopeuttavat mekanismit kuitenkin altistavat ihmisen korkeaan ilmanalaan liittyville sairauksille, joista merkittävimpiä ovat vuoristotauti, aivoödeema ja keuhkoödeema, sekä joukko vähemmän merkittäviä sairauksia (Imray 2011). Vuoristotauti on varsin tavallinen sairaus, jonka saa 25% 1850m ja 2750m välisessä korkeudessa (Honigman ym. 1993), 34% 3650 m korkeudella ja 53% 4559m korkeudella (Maggiorini ym. 1990). Ylisukupolvisen adaptoitumisen kautta suuri väestö ihmisiä on sopeutunut asumaan vähähappisessa ympäristössä.

Tavallisimmat syyt matkailijan sairastumiseen ovat liiallinen korkeus, liian nopea nousuvauhti ja rasittuminen. Sairastumisen alttius on osin perinnöllinen, ennustaminen on vielä toistaiseksi epäluotettavaa. (Hackett ja Shlim 2020.) Tärkeimmät sairastumista ennustavat riskitekijät ovat aiempi sairastuminen (Honigman ym. 1993, Schneider ym. 2002) ja asuminen matalalla (Honigman ym. 1993).

Aivoödeemaan johtava vuoristotauti ja keuhkoödeema voivat olla nopeasti eteneviä ja pahimmillaan tappavia sairauksia. Niiden ehkäisy kuitenkin on helppoa ja hoito parhaimmillaan tehokasta. Tärkein ehkäisykeino on noudattaa suosituksia nousunopeudessa. Lisäksi voidaan käyttää lääkkeellistä ehkäisyä (Hackett ja Shlim 2020).

Sairastuessa ensisijainen hoitokeino on aina laskeutuminen alaspäin, mutta lievissä tapauksissa se ei aina ole tarpeen (Bärtsch 2013). Lisähappi ja ympäristön paineen nostaminen parantaa sairastuneen vointia kaikissa kolmessa sairaudessa. Vuoristotaudissa ja aivoödeemassa tärkeimmät lääkitykset ovat asetatsoliamidi ja deksametasoni, keuhkoödeemassa nifedipiini. (Roach ja Hackett 2001.)

LÄHTEET

Basnyat B, Murdoch DR. High-altitude illness. *Lancet*. 2003 Jun 7;361(9373):1967-74.

Beall CM. Tibetan and Andean patterns of adaptation to high-altitude hypoxia. *Hum Biol*. 2000 Feb;72(1):201-28.

Biondich AS, Joslin JD. Coca: High Altitude Remedy of the Ancient Incas. *Wilderness Environ Med*. 2015 Dec;26(4):567-71. Epub 2015 Oct 23.

Burtscher M, Szubski C, Faulhaber M. Prediction of the susceptibility to AMS in simulated altitude. *Sleep Breath*. 2008 May;12(2):103-8.

Bärtsch P, Maggiorini M, Ritter M, Noti C, Vock P, Oelz O. Prevention of high-altitude pulmonary edema by nifedipine. *N Engl J Med*. 1991 Oct 31;325(18):1284-9.

Bärtsch P. Treatment of high altitude diseases without drugs. *Int J Sports Med*. 1992 Oct;13 Suppl 1:S71-4.

Bärtsch P, Swenson ER. Clinical practice: Acute high-altitude illnesses. *N Engl J Med*. 2013 Jun 13;368(24):2294-302.

Barthelmes D, Bosch MM, Merz TM, Petrig BL, Truffer F, Bloch KE, Holmes TA, Cattin P, Hefti U, Sellner M, Sutter FK, Maggiorini M, Landau K. Delayed appearance of high altitude retinal hemorrhages. *PLoS One*. 2011 Feb 17;6(2):e11532.

Dehnert C, Böhm A, Grigoriev I, Menold E, Bärtsch P. Sleeping in moderate hypoxia at home for prevention of acute mountain sickness (AMS): a placebo-controlled, randomized double-blind study. *Wilderness Environ Med*. 2014 Sep;25(3):263-71. Epub 2014 Jun 13.

Dekker MCJ, Wilson MH, Howlett WP. Mountain neurology. *Pract Neurol*. 2019 Oct;19(5):404-411. Epub 2019 Jun 8.

Gertsch JH, Basnyat B, Johnson EW, Onopa J, Holck PS. Randomised, double blind, placebo controlled comparison of ginkgo biloba and acetazolamide for prevention of acute mountain sickness among Himalayan trekkers: the prevention of high altitude illness trial (PHAIT). *BMJ*. 2004 Apr 3;328(7443):797. Epub 2004 Mar 11.

Groves BM, Droma T, Sutton JR, McCullough RG, McCullough RE, Zhuang J, Rapmund G, Sun S, Janes C, Moore LG. Minimal hypoxic pulmonary hypertension in normal Tibetans at 3,658 m. *J Appl Physiol* (1985). 1993 Jan;74(1):312-8.

Hackett PH, Roach RC. High-altitude illness. *N Engl J Med*. 2001 Jul 12;345(2):107-14.

Hackett H. Peter, Shlim R. David High-Altitude Travel & Altitude Illness - Chapter 3 - 2020 Yellow Book | Travelers' Health | CDC,

<https://wwwnc.cdc.gov/travel/yellowbook/2020/noninfectious-health-risks/high-altitude-travel-and-altitude-illness>, luettu 16.10.2020

Honigman B, Theis MK, Koziol-McLain J, Roach R, Yip R, Houston C, Moore LG, Pearce P. Acute mountain sickness in a general tourist population at moderate altitudes. *Ann Intern Med*. 1993 Apr 15;118(8):587-92. Erratum in: *Ann Intern Med* 1994 Apr 15;120(8):698.

Huerta-Sánchez E, Jin X, Asan, Bianba Z, Peter BM, Vinckenbosch N, Liang Y, Yi X, He M, Somel M, Ni P, Wang B, Ou X, Huasang, Luosang J, Cuo ZX, Li K, Gao G, Yin Y, Wang W, Zhang X, Xu X, Yang H, Li Y, Wang J, Wang J, Nielsen R. Altitude adaptation in Tibetans caused by introgression of Denisovan-like DNA. *Nature*. 2014 Aug 14;512(7513):194-7. Epub 2014 Jul 2.

Imray C, Booth A, Wright A, Bradwell A. Acute altitude illnesses. *BMJ*. 2011 Aug 15;343:d4943.

Karinen H, Jalkanen J. Vuoristotauti [Mountain sickness]. *Duodecim*. 2010;126(4):443-50. Finnish.

Karinen HM, Peltonen JE, Kähönen M, Tikkanen HO. Prediction of acute mountain sickness by monitoring arterial oxygen saturation during ascent. *High Alt Med Biol*. 2010 Winter;11(4):325-32.

Leaf DE, Goldfarb DS. Mechanisms of action of acetazolamide in the prophylaxis and treatment of acute mountain sickness. *J Appl Physiol* (1985). 2007 Apr;102(4):1313-22. Epub 2006 Oct 5.

Lenfant C, Torrance JD, Reynafarje C. Shift of the O₂-Hb dissociation curve at altitude: mechanism and effect. *J Appl Physiol*. 1971 May;30(5):625-31.

León-Velarde F, Maggiorini M, Reeves JT, Aldashev A, Asmus I, Bernardi L, Ge RL, Hackett P, Kobayashi T, Moore LG, Penaloza D, Richalet JP, Roach R, Wu T, Vargas E, Zubieta-Castillo G, Zubieta-Calleja G. Consensus statement on chronic and subacute high altitude diseases. *High Alt Med Biol.* 2005 Summer;6(2):147-57.

Low EV, Avery AJ, Gupta V, Schedlbauer A, Grocott MP. Identifying the lowest effective dose of acetazolamide for the prophylaxis of acute mountain sickness: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 2012 Oct 18;345:e6779.

Luks AM, Swenson ER. Medication and dosage considerations in the prophylaxis and treatment of high-altitude illness. *Chest.* 2008 Mar;133(3):744-55.

Luks AM, Swenson ER. Pulse oximetry at high altitude. *High Alt Med Biol.* 2011 Summer;12(2):109-19.

Luks AM. Physiology in Medicine: A physiologic approach to prevention and treatment of acute high-altitude illnesses. *J Appl Physiol* (1985). 2015 Mar 1;118(5):509-19. Epub 2014 Dec 24.

Luks AM, Swenson ER, Bärtsch P. Acute high-altitude sickness. *Eur Respir Rev.* 2017 Jan 31;26(143):160096.

Luks AM, Auerbach PS, Freer L, Grissom CK, Keyes LE, McIntosh SE, Rodway GW, Schoene RB, Zafren K, Hackett PH. Wilderness Medical Society Clinical Practice Guidelines for the Prevention and Treatment of Acute Altitude Illness: 2019 Update. *Wilderness Environ Med.* 2019 Dec;30(4S):S3-S18. Epub 2019 Jun 24.

Maggiorini M, Bühler B, Walter M, Oelz O. Prevalence of acute mountain sickness in the Swiss Alps. *BMJ.* 1990 Oct 13;301(6756):853-5.

Maggiorini M, Brunner-La Rocca HP, Peth S, Fischler M, Böhm T, Bernheim A, Kiencke S, Bloch KE, Dehnert C, Naeije R, Lehmann T, Bärtsch P, Mairbäurl H. Both tadalafil and dexamethasone may reduce the incidence of high-altitude pulmonary edema: a randomized trial. *Ann Intern Med.* 2006 Oct 3;145(7):497-506.

McFadden DM, Houston CS, Sutton JR, Powles AC, Gray GW, Roberts RS. High-altitude retinopathy. *JAMA*. 1981 Feb 13;245(6):581-6.

Moore LG. Comparative human ventilatory adaptation to high altitude. *Respir Physiol*. 2000 Jul;121(2-3):257-76.

Moore LG. Human genetic adaptation to high altitude. *High Alt Med Biol*. 2001 Summer;2(2):257-79.

Oelz O, Maggiorini M, Ritter M, Waber U, Jenni R, Vock P, Bärtsch P. Nifedipine for high altitude pulmonary oedema. *Lancet*. 1989 Nov 25;2(8674):1241-4.

Palmer BF. Physiology and pathophysiology with ascent to altitude. *Am J Med Sci*. 2010 Jul;340(1):69-77.

Peacock AJ. ABC of oxygen: oxygen at high altitude. *BMJ*. 1998 Oct 17;317(7165):1063-6.

Richalet JP, Larmignat P, Poitrine E, Letournel M, Canoui-Poitrine F. Physiological risk factors for severe high-altitude illness: a prospective cohort study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2012 Jan 15;185(2):192-8. Epub 2011 Oct 27.

Roach RC, Greene ER, Schoene RB, Hackett PH. Arterial oxygen saturation for prediction of acute mountain sickness. *Aviat Space Environ Med*. 1998 Dec;69(12):1182-5.

Roach RC, Hackett PH, Oelz O, Bärtsch P, Luks AM, MacInnis MJ, Baillie JK; Lake Louise AMS Score Consensus Committee. The 2018 Lake Louise Acute Mountain Sickness Score. *High Alt Med Biol*. 2018 Mar;19(1):4-6. Epub 2018 Mar 13.

Schneider M, Bernasch D, Weymann J, Holle R, Bartsch P. Acute mountain sickness: influence of susceptibility, preexposure, and ascent rate. *Med Sci Sports Exerc*. 2002 Dec;34(12):1886-91.

Schommer K, Wiesegart N, Menold E, Haas U, Lahr K, Buhl H, Bärtsch P, Dehnert C. Training in normobaric hypoxia and its effects on acute mountain sickness after rapid ascent to 4559 m. *High Alt Med Biol.* 2010 Spring;11(1):19-25.

Simancas-Racines D, Arevalo-Rodriguez I, Osorio D, Franco JVA, Xu Y, Hidalgo R. Interventions for treating acute high altitude illness. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2018, Issue 6. Art. No.: CD009567.

(<https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD009567.pub2/full>)

Accessed 01 January 2021.

Swenson ER, Maggiorini M, Mongovin S, Gibbs JS, Greve I, Mairbäurl H, Bärtsch P. Pathogenesis of high-altitude pulmonary edema: inflammation is not an etiologic factor. *JAMA.* 2002 May 1;287(17):2228-35. Erratum in: *JAMA* 2002 Sep 4;288(9):1064.

Simonson TS, Yang Y, Huff CD, Yun H, Qin G, Witherspoon DJ, Bai Z, Lorenzo FR, Xing J, Jorde LB, Prchal JT, Ge R. Genetic evidence for high-altitude adaptation in Tibet. *Science.* 2010 Jul 2;329(5987):72-5. Epub 2010 May 13.

Valley S. L. *Handbook of Geophysics and Space Environments*, 1965. McGraw-Hill 2-19.

Villafuerte FC, Corante N. Chronic Mountain Sickness: Clinical Aspects, Etiology, Management, and Treatment. *High Alt Med Biol.* 2016 Jun;17(2):61-9. Epub 2016 May 24.

West JB. Oxygen enrichment of room air to relieve the hypoxia of high altitude. *Respir Physiol.* 1995 Feb;99(2):225-32.

West JB. Prediction of barometric pressures at high altitude with the use of model atmospheres. *J Appl Physiol* (1985). 1996 Oct;81(4):1850-4.

West JB; American College of Physicians; American Physiological Society. The physiologic basis of high-altitude diseases. *Ann Intern Med.* 2004 Nov 16;141(10):789-800.

West JB. Human physiology at extreme altitudes on Mount Everest. *Science.* 1984 Feb 24;223(4638):784-8.

West JB, Wagner PD. Predicted gas exchange on the summit of Mt. Everest. *Respir Physiol.* 1980 Oct;42(1):1-16.

West JB. Physiological Effects of Chronic Hypoxia. N Engl J Med. 2017 May 18;376(20):1965-1971.

Wilson MH, Newman S, Imray CH. The cerebral effects of ascent to high altitudes. Lancet Neurol. 2009 Feb;8(2):175-91.

Yan X. Cognitive impairments at high altitudes and adaptation. High Alt Med Biol. 2014 Jun;15(2):141-5.